

Aus der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Kardiologie  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Schieffer

des Fachbereiches Medizin der Philipps-Universität Marburg



# **Einfluss physiologischer Faktoren auf die Gehstrecke und prognostische Aussagekraft des 6 Minuten Gehtestes bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und ihren Angehörigen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten  
Humanmedizin dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Christoph Temath**

aus Xanten

Marburg, 2013

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am  
25.04.2013 - Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. Bernhard Maisch

1. Korreferent: Prof. Dr. Sebastian Vogt

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung und Fragestellung</b>	<b>4</b>
1.1	Klassifikation der dilatativen Kardiomyopathie . . . . .	4
1.2	Plötzlicher Herztod . . . . .	7
1.3	Prädiktive Marker für den plötzlichen Herztod . . . . .	9
1.4	Prognostische Testverfahren . . . . .	9
1.4.1	Aussagekraft des 6-Minuten-Gehtestes . . . . .	10
1.5	Fragestellung dieser Arbeit . . . . .	12
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>14</b>
2.1	Einschluss in die Studie . . . . .	14
2.1.1	Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie . . . . .	15
2.1.2	Familienangehörige . . . . .	18
2.2	Untersuchungen . . . . .	20
2.2.1	Durchführung des 6-Minuten-Gehtestes . . . . .	20
2.2.2	Durchführung des Belastungselektrokardiogrammes . . . . .	23
2.2.3	Durchführung der Echokardiographie . . . . .	24
2.3	Statistische Auswertung . . . . .	28
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>30</b>
3.1	Einfluss klinischer Parameter auf die Gehstrecke . . . . .	30
3.2	Einfluss klinischer Parameter auf die subjektive Belastung . . . . .	34
3.3	Vergleichbarkeit der Ergebnisse des Gehtestes, des Belastungsecho- kardiogramm und der Einstufung auf der Belastungsskala bei der Pa- tientengruppe . . . . .	36
3.4	Verlaufsbeobachtung über den Studienzeitraum . . . . .	39
3.4.1	Auswirkungen einer NYHA Stadiumsveränderung auf die ge- laufenen Gehstrecke . . . . .	41
3.4.2	Prognostische Aussagekraft des Gehtestes . . . . .	43

<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>49</b>
4.1	Diskussion der Patienten und Methoden . . . . .	49
4.1.1	Patienten . . . . .	49
4.1.2	Methoden . . . . .	49
4.2	Diskussion der Ergebnisse . . . . .	50
4.2.1	Anthropometrische Faktoren beim 6-Minuten-Gehtest . . . . .	50
4.2.2	Prognostische Aussagekraft des 6-Minuten-Gehtestes . . . . .	55
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>59</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>61</b>
<b>6</b>	<b>Anhang</b>	<b>71</b>
	Danksagung . . . . .	71
	Verzeichnis der akademischen Lehrer . . . . .	72

# Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Konversionsenzym
ARVC	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
AT-2-Antagonisten	Angiotensin-2-Antagonisten
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BEKG	Belastungselektrokardiogramm
BMI	Body Mass Index
BPEG	British Pacing and Electrophysiology Group
DCM	Dilatative Kardiomyopathie (dilated cardiomyopathy)
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
H-Test	Kruskal-Wallis-Test
HCM	Hypertrophische Kardiomyopathie
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (implantable cardioverter-defibrillator)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
MET	Metabolisches Äquivalent (metabolic equivalent)
M-Mode	Motion Mode (Echokardiographie)
NASPE	North American Society of Pacing and Electrophysiology
NYHA	New York Heart Association
pw-Doppler	Pulsed wave Doppler (Echokardiographie)
RCM	Restriktive Kardiomyopathie
SD	Standarddeviation
SF	Shortening fraction
UKG	Echokardiogramm
U-Test	Wilcoxon-Mann-Whitney-Test
VHF	Vorhofflimmern

# 1 Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Klassifikation der dilatativen Kardiomyopathie

Die dilatative Kardiomyopathie wurde erstmals 1980 von der WHO/ISFC Task Force neben der hypertrophischen, der restriktiven und der "nicht klassifizierten" Kardiomyopathie als Herzmuskelerkrankung mit unbekannter Ursache definiert (WHO/ISFC Task-force (1980); Maisch et al. (2012)). In der überarbeiteten WHO/ISFC Task Force Klassifikation von 1996 wurde die Definition der Kardiomyopathien weiter differenziert (Richardson et al. (1996)). Sie unterschied nun zwischen primären Kardiomyopathien, deren Ursachen weiterhin unbekannt waren und sekundären Formen mit bekannten Ursachen (zum Beispiel Myokarditis, ischämische oder hypertensive Kardiomyopathien). Die dilatative Kardiomyopathie wurde mit den anderen drei Phenotypen der WHO/ISFC Task Force Einteilung von 1980, sowie einer weiteren Form, der arrhythmogenen rechtsventriliären Kardiomyopathie unter den primären, idiopathischen Kardiomyopathien zusammengefasst (Maisch et al. (2012); Maisch (1998); Richardson et al. (1996)).

Mit der Entdeckung genetischer Aberrationen im Zusammenhang mit idiopathischen Kardiomyopathien wurde eine neue Klassifikation erwogen (Burkett & Hershberger (2005); Pankuweit et al. (2000); Arbustini et al. (2000); Mason (2003); Shaw et al. (2002)). So werden Kardiomyopathien laut der aktuellen Klassifikation der American Heart Association aus dem Jahr 2006 in eine primäre und in eine sekundäre Gruppe eingeteilt. In der Gruppe der primären Kardiomyopathien befinden sich Erkrankungen, bei denen das Herz alleine oder hauptsächlich betroffen ist. Unterteilt wird diese Gruppe in erworbene, genetische und gemischte Formen, zu denen auch die dilatative Kardiomyopathie gehört. In der Gruppe der sekundären Kardiomyopathien wurden Erkrankungen aufgenommen, die eine kardiale Manifestation einer systemischen Erkrankung darstellen (Maron et al. (2006)). Im Jahr 2008 entwickelte die "Working Group Myocardial and Pericardial Diseases" der European Society of Cardiology eine eigene Klassifikation, die die bisherige Klassifikation der World Heart Federation

weiterführt (Richardson et al. (1996)) und im Gegensatz zur amerikanischen Klassifikation eine Einteilung nach den klinischen Morphologie vornimmt. Dabei werden Kardiomyopathien als eine heterogene Gruppe von Krankheiten des Myokards angesehen, die über elektrische und/oder mechanische Funktionsstörungen entweder zu einer Hypertrophie oder zu einer Dilatation der Ventrikel führen. Aufgrund der vielfältigen Ätiologien wurden die verschiedenen Kardiomyopathien jeweils in zwei Gruppen, in genetisch bedingte und nicht genetisch bedingte Formen, unterteilt. Die genetischen Formen sind in die verschiedenen identifizierte Genmutationen und eine Untergruppe für noch nicht identifizierte genetische Defekte unterteilt. Bei den erworbenen Formen gibt es neben der idiopathischen Form weitere Untergruppen für verschiedene andere Ätiologien, beispielsweise Myocarditis, Alkohol oder Drogen (Elliott et al. (2008); Pankuweit et al. (2009); Maisch et al. (2012)). Ein Schema dieser Klassifikation zeigen die Abbildungen 1 und 2. Im Zusammenhang mit dieser Einteilung anhand klinischer Morphologien schlugen Maisch et al. einen klinische Pfad zur Diagnose und Behandlung von Patienten mit bzw. ohne inflammatorischer dilatativer Kardiomyopathie vor (Maisch et al. (2006, 2011, 2004)).

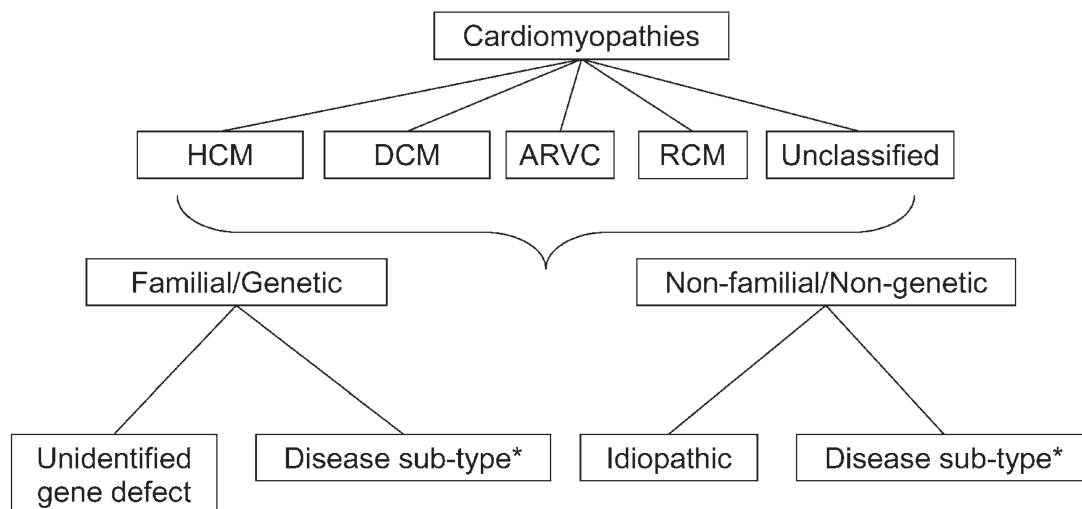


Abbildung 1: Vorgeschlagene Klassifikation der Arbeitsgruppe der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (nach Elliott et al 2008). (\* siehe Abb. 2)

DCM			
Familial		Non-familial	
	Familial, unknown gene		Myocarditis (infective/toxic/immune)
	Sarcomeric protein mutations (see HCM)		Kawasaki disease
	Z-band		Eosinophilic (Churg Strauss syndrome)
	Muscle LIM protein		Viral persistence
	TCAP		Drugs
	Cytoskeletal genes		Pregnancy
	Dystrophin		Endocrine
	Desmin		Nutritional — thiamine, carnitine, selenium, hypophosphataemia, hypocalcaemia
	Metavinculin		Alcohol
	Sarcoglycan complex		Tachycardiomyopathy
	CRYAB		
	Epicardin		
	Nuclear membrane		
	Lamin A/C		
	Emerin		
	Mildly dilated CM		
	Intercalated disc protein mutations (see ARVC)		
	Mitochondrial cytopathy		

Abbildung 2: Beispiele für verschiedene Krankheiten die eine dilatative Kardiomyopathie verursachen (nach Elliott et al. 2008).

Der Phenotyp einer dilatativen Kardiomyopathie ist nicht zwangsläufig nur in der jeweiligen Genmutation begründet. Viele Faktoren wie zum Beispiel Penetranz, Polymorphismus, Übertragungsart, Umwelteinflüsse oder Immunstatus können den Phenotypen verändern. So kann der gleiche Genotyp phenotypisch eine hypertrophe oder eine dilatative Kardiomyopathie darstellen. Diese Variationen der Phenotypen zeigen sich auch bei Familien mit identischen Genmutationen (Maisch et al. (2012)). Zudem wird derzeit diskutiert, ob oder inwieweit eine persistierende virale DNA, insbesondere von Parvovirus B19 oder Humanes Herpesvirus 6, an der kardialen Pathologie einer dilatativen Kardiomyopathie Anteil hat (Kütke et al. (2009); Stewart et al. (2011); Kindermann et al. (2008)). Arbeiten von Maisch et al. deuten darauf hin, dass persistierende Parvovirus B19 und Humanes Herpesvirus 6 Genom Fragmente bei genetischer Disposition autoimmune Reaktionen auslösen, die zu einer dilatativen Kardiomyopathie führen. Deren Prognose kann, abhängig von der zugrundeliegenden Infektion, so schlecht wie bei einer fortgeschrittenen malignen Tumorerkrankung aber auch sehr viel besser sein (Maisch et al. (2005, 2003, 2002, 1991)).



Die viralen Kardiomyopathien werden über eine virale Persistenz ohne fortbestehende Entzündung im dilatierten Myokard definiert. Entsprechend der "World Heart Federation Consensus Conference" wurde die Definition der viralen Kardiomyopathien spezifiziert, indem quantitative immunhistologische Kriterien ( $\geq 14$  Lymphozyten/ $mm^2$ , die bis zu 4 Monozyten/Makrophagen/ $mm^2$  beinhalten können) für die persistierende Entzündung festgelegt wurden. Die Persistenz der Entzündung wird über den Nachweis mikrobieller DNA oder RNA aus einer Biopsie des Myokards mittels Polymerase-Kettenreaktion nachgewiesen (Maisch et al. (2000, 1999, 1995)). Dabei gab es in den letzten 15 Jahren in Europa einen epidemiologischen Wandel von enteroviralen und adenoviralen Infektionen hin zu Infektionen mit Parvovirus B19, Humanen-Herpes-Virus 6 und Cytomegalievirus (Pankuweit et al. (2000, 2003, 2009); Kühl et al. (2005)).

## 1.2 Plötzlicher Herztod

Patienten mit einer deutlich verminderten linksventrikulären Pumpfunktion haben ein erhöhtes Risiko, am plötzlichen Herztod zu versterben (Borggreve et al. (1994); Schmitt (2000)).

Der Zusammenhang zwischen der Ventrikelgrösse, der Pumpleistung und dem plötzlichen Herztod zeigt sich durch die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz.

Zuerst führen verschiedene pathogene Einflüsse, Erkrankungen und/oder genetische Faktoren zur Schädigung des Myokards und zu einer reduzierten Kontraktionskraft. Diese hat eine Verminderung des Herzzeitvolumens und dadurch eine Verminderung der Organperfusion zur Folge. Um das Herzzeitvolumen zu erhöhen, werden neuroendokrine Systeme aktiviert. Es erfolgt eine Stimulation des Sympathikus sowie des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, eine vermehrte Ausschüttung von Endothelin, Vasopressin, natriuretischen Peptiden und Zytokinen. Daraus resultiert eine periphere Vasokonstriktion, die Erhöhung des Herzschlagvolumens und der Frequenz. Dadurch werden das Herzzeitvolumen und die Organperfusion wieder erhöht. Durch eine dauerhafte Aktivierung dieser neuroendokrinen Systeme kommt es mit der Zeit zu einer Hypertrophie der Myozyten, kardialen Remodeling (Umbau der Myozyten) und der Dilatation des Ventrikels; diese Veränderungen erhöhen die Arrhythmie-neigung und Flüssigkeitsretention. Unterstützt durch Apoptosevorgänge wird das Myokard durch das Remodeling und die Dilatation weiter geschädigt. Dies führt wiederum zu einer Verminderung der Pumpleistung und des Herzzeitvolumens, zu

dessen Kompensation eine weitere Aktivierung der neuroendokrinen Systeme erfolgt. Die Kompensationssysteme stellen somit einen *circulus vitiosus* dar und führen ohne Behandlung zu einem weiteren Fortschreiten der Erkrankung, zur Dekompensation und letztlich zum Tod (Meerson (1962, 1970, 1971, 1976); Weil & Schunkert (2006)) In den letzten Jahren konnte die klinische Behandlung von Patienten mit dilatativen Kardiomyopathie erheblich verbessert werden. Durch den Einsatz von  $\beta$ -Blockern, Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmern (ACE-Hemmer) und Schrittmachern, welche in der Regel als VVI (Code erläutert in Tabelle 1) bei Einkammerschrittmachern, DDD (Code erläutert in Tabelle 1) als Zweikammerschrittmachern und biventrikulären Schrittmachern als Dreikammerschrittmacher betrieben werden, konnte sowohl pathophysiologischen Veränderung (Remodeling, Diatation) entgegengewirkt, als auch die Pumpfunktion der Herzens unterstützt werden. Dennoch können diese Therapieverfahren den plötzlichen Herztod oder den Herzstillstand infolge einer sich stetig verschlechternden Insuffizienz nicht verhindern.

**Tabelle 1 – Revidierter NASPE/BPEG-Code**

Stelle	1.	2.	3.	4.	5.
Bedeutung	Stimulationsort	Registrierungsort	Betriebsart	Frequenzadaptation	Multifokale Stimulation
	0 (keine)	0 (keine)	0 (keine)	0 (keine)	0 (keine)
	A (Atrium)	A (Atrium)	T (getriggert)	R (adaptiv)	A (Atrium)
	V (Ventrikel)	V (Ventrikel)	I (inhibiert)		V (Ventrikel)
	D (Dual A+V)	D (Dual A+V)	D (Dual T+I)		D (Dual A+V)
	Single (A/V)	Single (A/V)			

### 1.3 Prädiktive Marker für den plötzlichen Herztod

Um die Gefahr eines Herztodes frühzeitig zu erkennen, ist es wichtig, Marker zu identifizieren, die eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz zuverlässig vorhersagen. Mit Hilfe solcher Marker kann über Veränderungen der Therapie, die von einer Anpassung der Medikation bis zum Einsatz eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) reichen können, versucht werden, der bevorstehenden Verschlechterung entgegenzuwirken. In den vergangenen Jahren zeigte sich in vielen Studien, dass die linksventrikuläre Pumpfunktion einer der wichtigsten prognostischen Marker ist (Cappato (1999); Borggrefe et al. (1994); Copie et al. (1996); Grimm et al. (2002, 2000); Grimm (2000); Arslan et al. (2007)). Auch im klinischen Alltag ist die linksventrikuläre Pumpfunktion ein wichtiger Faktor bei der Planung der weiteren Therapie wie zum Beispiel der Implantation eines Schrittmachers. In den letzten Jahren hat auch die Bestimmung des B-type Natriuretic Peptide bzw. N-terminales pro B-type Natriuretic Peptide, dem zweiten Fragment aus dem inaktivem Precursor Protein proBNP, an Bedeutung für die Diagnostik und den Verlauf einer Herzinsuffizienz gewonnen, da die Plasmakonzentrationen von BNP und NT-proBNP gut mit dem Grad der Herzinsuffizienz korrelieren. Eine andere in der allgemeinen klinischen Routine nicht so verbreitete Methode ist die multidimensionale Herzvarianzanalyse, bei der die kreislaufregulierende Fähigkeit des Herzens untersucht wird. Neben der linksventrikulären Pumpfunktion ist das Ausmass der Dilatation des linken Ventrikels ein prognostischer Faktor für den plötzlichen Herztod (Grimm et al. (2000); Romeo et al. (1989)). Da beide Faktoren, die Dilatation des linken Ventrikels und die verminderte Pumpfunktion, im Verlauf der Erkrankung zu einer sinkenden Leistungsfähigkeit des Herzens führen, wurden schon früh Messwerte kardiopulmonaler Belastungstests als mögliche prädiktive Marker der Sterblichkeit in Betracht gezogen, die im folgenden näher erläutert werden.

### 1.4 Prognostische Testverfahren

Bereits 1995 wurde von Dekany et al (Dekany et al. (1995)) eine Studie veröffentlicht, in der eine höhere Belastbarkeit beim Belastungs-EKG mit einer besseren Überlebensprognose für Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie korrelierte.

Als Alternative zum Belastungselektrokardiogramm wird zur Ermittlung der Leistungsfähigkeit auch der 6-Minuten-Gehtest eingesetzt. Der Vorteil des Gehtests

gegenüber dem Belastungselektrokardiogramm liegt in der nicht ansteigenden, sondern durch das Gehen in der Ebene gleichbleibenden, Belastungsintensität. Dies führt zu einer höheren Toleranz in verschiedenen Patientengruppen mit kardialen Erkrankungen (Bittner et al. (1993); Haass et al. (2000); Roomi et al. (1996); Enright (2003)).

Der Gehtest wurde ursprünglich als 12-Minuten-Gehtest von McGavin 1976 entwickelt, um die körperliche Leistungsfähigkeit von Patienten mit chronischer Bronchitis objektiv zu messen (McGavin et al. (1976)). In einer Studie von Butland stellte sich 1982 heraus, dass eine Belastung über 12 Minuten keine Vorteile in Bezug auf Reproduzierbarkeit und Diskriminierung verschiedener Patientengruppen im Vergleich zu einer 6 minütigen Belastung hatte. Eine Belastung über 2 Minuten erwies sich hingegen als zu ungenau (Haass et al. (2000); Butland et al. (1982)). So etablierte sich eine Belastungsdauer von 6 Minuten.

Zur objektiven Bewertung der Leistungsfähigkeit von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurde der 6-Minuten-Gehtest erstmals 1985 eingesetzt. Diese Studie zeigte, dass Gehtests und Fahrradergometrie vergleichbare prognostische Vorhersagen erlauben (Guyatt et al. (1985)). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gehstrecke, der maximalen Atemkapazität, des maximalen Sauerstoffverbrauches und der Ventilation während der Fahrradergometrie, ebenso wie eine geringe Korrelation zum forcierten expiratorischen Volumen in einer Sekunde (FEV1) wurde schon 1976 bei Patienten mit chronischer Bronchitis gefunden (McGavin et al. (1976)).

Die Studien von Berisha et al. aus dem Jahren 2009 (Berisha et al. (2009)) und Gerson et al. aus dem Jahr 2010 (Gerson et al. (2010)) konnten zudem zeigen, dass die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) und der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser LVEDD mit der gelaufenen Gehstrecke korrelieren; d.h. Patienten mit einer grösseren LV-EF und einem kleineren LVEDD liefen eine längere Strecke.

### **1.4.1 Aussagekraft des 6-Minuten-Gehtestes**

Die Frage, inwieweit die zurückgelegte Strecke während des 6-Minuten-Gehtests, welche das Äquivalent zur Belastungsstufe beim Belastungselektrokardiogramm darstellt, ebenfalls eine prognostische Aussagekraft für die Mortalität in verschiedenen Patientengruppen hat, bleibt zu klären. Die im Folgenden vorgestellten Studien divergieren in ihren Ergebnissen bezüglich einer signifikant erhöhten Sterblichkeit unterhalb einer definierten, gelaufenen Gehstrecke.

Opasich untersuchte im Jahr 2001 in einer Studie Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die nach der "New York Heart Association Classification" (NYHA) II bzw. III eingestuft waren und fand keinen Zusammenhang zwischen der zurückgelegten Laufstrecke und der kardialen Funktion. Auch zwischen der Gehstrecke und der körperlichen Leistungsfähigkeit bestand nur eine mässige Korrelation (Opasich et al. (2001)).

Curtis beschrieb bei Probanden mit stabiler Herzinsuffizienz eine erhöhte Sterblichkeit bei Gehstrecken unter 200 Meter (Curtis et al. (2004)). Andere Studien (Arslan et al. (2007); Maggiorini (1993); Rostagno et al. (2003); Boxer et al. (2010)) zeigten hingegen eine schlechte Prognose für Patienten mit Herzinsuffizienz bei Strecken unter 300 m. Rubim kam in seiner Studie mit Herzinsuffizienzpatienten sogar zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einer Gehstrecke unter 520 Meter eine erhöhte Mortalität haben (Rubim et al. (2006)).

Bis heute gibt es noch keine einheitliche Meinung über die prognostische Aussagekraft einer Unterschreitung einer bestimmten Distanz beim Gehtest für das Überleben der Patienten, auch wenn die prognostische Aussagekraft mittlerweile von vielen angenommen wird.

Ursache dafür könnte ebenfalls sein, dass es verschiedene Faktoren gibt, die die erreichte Gehstrecke neben der wirklichen Leistungsfähigkeit beeinflussen; zum Beispiel laufen Patienten weiter, wenn sie aktiv motiviert werden (Guyatt et al. (1984)). Daher wurde 2003 eine Guideline zur Durchführung des 6-Minuten-Gehtests veröffentlicht, um über eine Standardisierung eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen (Enright (2003)).

Es gibt allerdings noch weitere Faktoren wie Alter, Body Mass Index (BMI) (berechnet mit der Formel  $BMI = \text{Gewicht}(\text{kg}) / \text{Grösse}^2(\text{m}^2)$ ) oder Geschlecht, die sich nicht über eine standardisierte Durchführung ausgleichen lassen, die Gehstrecke aber dennoch signifikant beeinflussen können. Während beim Belastungs-EKG bereits Anpassungen an das Körpergewicht über das metabolische Äquivalent und an das Alter über die Ausbelastungsfrequenz des Herzens vorgenommen werden, gibt es beim 6-Minuten-Gehtest noch keine standardisierte Anpassung solcher Parameter. Enright untersuchte 1998 den Einfluss von Geschlecht, Gewicht, Alter und Grösse bei 117 gesunden Männern und 173 gesunden Frauen zwischen 40 und 80 Jahren auf die bewältigte Strecke beim 6-Minuten-Gehtest. Er fand heraus, dass die gelaufene Strecke bei Männern und Frauen mit zunehmenden Alter und Gewicht abnahm und dass Frauen im Durchschnitt eine geringere Distanz als Männer laufen (Enright &

Sherrill (1998)).

Später bestätigte er seine Ergebnisse, die er bei gesunden Probanden gewonnen hatte, auch bei erkrankten Probanden. Dies geschah im Zuge einer prospektiven Betrachtung von 2281 über 70-jährigen Teilnehmern zur Epidemiologie und Risikoabschätzung kardiovaskulärer Erkrankungen in der Gesamtbevölkerung (Enright et al. (2003)). Auch Ingle und Camarri kamen in ihren Studien zu ähnlichen Ergebnissen bei Patienten mit linksventrikulären Dysfunktionen (Ingle et al. (2006)) und gesunden Teilnehmern (Camarri et al. (2006)). Bei Ingle fanden sich, anders als in Enright Studie, bei Teilnehmern mit niedrigem BMI schlechtere Ergebnisse beim 6-Minuten-Gehtest (Ingle et al. (2006)); Hulens et al. stellten in ihrer 88 Teilnehmerinnen umfassenden Studie über Einflussgrößen auf das Resultat des 6-Minuten-Gehtestes bei dünnen, adipösen und Frauen mit Adipositas per magna jedoch ähnliche Leistungseinschnitte bei Teilnehmerinnen mit stark erhöhtem BMI fest wie sie auch Enright bei Probanden mit erhöhtem BMI beschrieben hat (Hulens et al. (2003)).

Zu gegenläufigen Ergebnissen kam Frankenstein 2007 in seiner Studie mit 1035 Patienten mit ischämischer und idiopathischer Kardiomyopathie (Anteil an den Studienteilnehmern 28,3%) und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von  $\leq 40\%$ . Er bestätigte die offensichtlich auf physiologischen Unterschieden zwischen den Geschlechtern beruhende geringere durchschnittliche Gehstrecke bei Frauen. Jedoch zeigte sich keine verbesserte Prognose für das Überleben der Patienten unter Berücksichtigung des Alters, der Körpergrösse oder des Gewichts, sowie des BMIs, bei der während des 6-Minuten-Gehtests gelaufenen Strecke (Frankenstein et al. (2008)).

Es ist zwar zu vermuten, dass Faktoren wie BMI, Alter und Geschlecht Einfluss auf die gelaufenen Strecke beim 6-Minuten-Gehtest haben, jedoch ist die Studienlage nicht eindeutig: Gerade Frankensteins Studie mit mehr als 1.000 Teilnehmern zeigte nur geringe Korrelationen zwischen den verschiedenen Faktoren und der Gehstrecke.

## 1.5 Fragestellung dieser Arbeit

Die in dieser Arbeit betrachtete Studie hat aufgrund ihrer homogenen Patientengruppe eine hohe Aussagekraft über Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, die sich in vielen anderen Herzinsuffizienzstudien nur eine Untergruppe darstellen.

Ziel dieser Untersuchung war es:

1. Den Einfluss von epidemiologischen (Alter, Geschlecht, BMI) und physiologischen Werten (Ejektionsfraktion, shortening fraktion und linksventrikulärem enddiastolischen Durchmesser) auf die Gehstrecke des 6-Minuten-Gehtests und die Bewertung auf der modifizierten Belastungsskala nach Borg (Borg (1982)) bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und deren herzgesunden Familienangehörigen zu untersuchen. Aufgrund der unterschiedlichen Alters- und Geschlechterverteilung werden die Gruppen separat und unabhängig von der anderen Gruppe betrachtet.
2. Die Untersuchung, ob die Gehstrecke des 6-Minuten-Gehtests, die maximale Belastungsstufe im Belastungs-EKG und die Bewertung auf einer Belastungsskala in der Gruppe der erkrankten Teilnehmer miteinander korrelieren.
3. Die prognostische Relevanz des Gehtests auf den Verlauf des NYHA-Stadiums, der EF und der LVEDD anhand von Follow-up-Untersuchungen zu untersuchen.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Einschluss in die Studie

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden im Rahmen der Eurogen Studie erhoben. Dabei handelt es sich um eine europäische Multicenterstudie zur Beobachtung des klinischen Verlaufs der Kardiomyopathie, sowie der Untersuchung der genetischen Faktoren, die zu einer Kardiomyopathie führen. Aufgenommen wurden Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und deren erkrankten beziehungsweise gesunden Familienangehörigen.

Die Rekrutierung der Teilnehmer erfolgte während eines stationären Aufenthaltes oder im Rahmen einer ambulanten Vorstellung seit Oktober 2001 bis Mai 2004 im Universitätsklinikum Marburg.

Indexpatienten mussten zwei Haupteinschlusskriterien erfüllen:

1. linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $\leq 45 \%$
2. linksventrikulärer Durchmesser  $\geq 117 \%$  des zu erwarteten Wertes (berechnet anhand der Henry Formel:  $45,3(\text{Körperoberfläche})^{\frac{1}{3}} - 0,03(\text{Alter}) - 7,2 \pm 12 \%$ ) vorgenommen (Henry et al. (1980))

Teilnehmer, die nur ein Hauptkriterium und mindestens zwei Nebenkriterien erfüllten, wurden als Borderliner klassifiziert. Nebenkriterien waren:

1. Supraventrikuläre oder ungeklärte Extrasystolen vor dem 50. Lebensjahr
2. Dilatation des linken Ventrikels  $> 112 \%$  des zu erwarteten Wertes
3. Ejektionsfraktion  $< 50 \%$
4. 2. oder 3. gradiger Atrioventrikulärer-Block (AV-Block), Linksschenkelblock, Sinusdysfunktion)



Die Kontaktaufnahme mit den Familienangehörigen der Indexpatienten erfolgte durch die Patienten selbst. Bei Interesse an der Studienteilnahme vereinbarten die Patienten mit ihren Angehörigen einen Termin, in dessen Rahmen der Einschluss der Angehörigen in die Studie erfolgte.

Die erkrankten Teilnehmer wurden regelmässig etwa jährlich, die gesunden Teilnehmer etwa alle zwei Jahre zu einer ambulanten Verlaufskontrolle eingeladen, bei der jeweils eine komplette klinische Aufnahmeuntersuchung erfolgte.

Beim Einschluss wurden die Studienteilnehmer über die Studie aufgeklärt und sie unterschrieben eine Einwilligungserklärung für die Teilnahme an der Studie und über die Verwendung der gewonnenen Daten.

### 2.1.1 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie

In dieser Arbeit wurden 80 Patienten (14 Frauen und 66 Männer) mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM) eingeschlossen, die von Oktober 2001 bis Mai 2004 in die Eurogene Studie in Marburg aufgenommen wurden. Das mittlere Alter der 80 Patienten betrug  $50 \pm 12$  Jahre. Die übrigen klinischen Charakteristika der 80 Patienten bei ihrem Einschluss sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Alle Patienten wurden beim Einschluss vollständig klinisch untersucht. Es wurden neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung, ein 12-Kanal-Ruhe-EKG, eine detaillierte Echokardiographie, eine basale Laboruntersuchung von Blutproben (inklusive Kreatinin und Creatin-Kinase), sowie ein 6-Minuten-Gehtest durchgeführt; desweiteren wurde zur Untersuchung von genetischen Faktoren ein Stammbaum erhoben und separate Blutproben entnommen.

Bei neun (11,25 %) der in dieser Arbeit untersuchten Patienten wurden im Rahmen der Eurogen-Studie genetische Mutationen festgestellt, die mit der Entstehung einer dilatativen Kardiomyopathie assoziiert sind.

Die Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Teilnehmer der Studie sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Belastungsuntersuchungen (Gehtest und Belastungselektrokardiogramm) wurden bis einschliesslich einer NYHA III durchgeführt.

Bei allen Patienten lag eine Koronarangiographie und eine Myokardbiopsie zur ätiologischen Klärung der dilatativen Kardiomyopathie vor.

Durch Familienanamnese und Laboruntersuchungen wurde eine familiäre Muskeldystrophie (Typ Duchenne, Typ Becker) ausgeschlossen.

Tabelle 2 – Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

1. **Einschlusskriterien**

- Hauptkriterien:
  - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $\leq 45\%$
  - Enddiastolischer, linksventrikulärer Durchmesser  $\geq 117\%$  des zu erwarteten Wertes (berechnet anhand der Henry Tabellen aus Alter und Körperoberfläche)
- Nebenkriterien:
  - Supraventrikuläre oder ungeklärte Extrasystolen vor dem 50. Lebensjahr
  - Dilatation des linken Ventrikels  $> 112\%$  des zu erwarteten Wertes
  - Ejektionsfraktion  $< 50\%$
  - 2. oder 3. gradiger AV-Block, Linksschenkelblock, Sinusknotendysfunktion

2. **Ausschlusskriterien:**

- Koronarstenosen ( $> 50\%$ , eine Hauptstammstenose, Koronarangiographie vorgeschrieben für Patienten über 35 Jahre)
- Systemische Erkrankungen mit kardialer Beteiligung
- Akute Myokarditis (nach den Dallas Kriterien)
- Supraventrikuläre Arrhythmien
- Relevantes, herzmorphologisch wirksames Klappenvitium

**Tabelle 3 – Klinische Charakteristika von 80 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie beim Einschluss**

<u>Parameter</u>	<u>Patienten (n=80)</u>
Alter (Jahre)	50 ± 12
Männer/Frauen	66 (83 %)/14 (17 %)
Durchschnittlicher BMI	27 ± 5 kg/m <sup>2</sup>
Durchschnittliche Follow-up-Zeit	2,48 Jahre
Median der gelaufenen Gehstrecke	530 m
Median der Belastungsstufe auf der Belastungsskala	5 (min - max: 1 - 10)
Median der erreichten Leistungsstufe beim BEKG	125 Watt
<b>Herzinsuffizienz NYHA Klasse</b>	
NYHA Klasse I	8 (10 %)
NYHA Klasse II	55 (69 %)
NYHA Klasse III	17 (21 %)
<b>Echokardiographische Parameter</b>	
LV-EF	26 ± 12 %
LVEDD	70 ± 10 mm
SF	17 ± 8 %
<b>Belastungs-EKG Parameter</b>	
Durchschnittliche maximale Leistungsstufe	121 ± 39 Watt
Median der Tage zwischen Gehstest und BEKG	0
<b>Schrittmacher</b>	
Antibradykarder Schrittmacher	22 (28 %)
CRT-Schrittmacher	7 (9 %)
ICD-Schrittmacher	19 (24 %)
<b>Herzinsuffizienztherapie bei Studienaufnahme</b>	
ACE-Hemmer	66 (83 %)
Angiotensin-2-Antagonisten	7 (9 %)
β-Blocker	63 (79 %)
Diuretika	63 (79 %)
Herzglykoside	54 (68 %)
Aldosteronantagonisten	48 (60 %)
Antiarrhythmika	3 (4 %)
Amiodaron	12 (15 %)

### 2.1.2 Familienangehörige

Die Familienangehörigen bestand aus 75 gesunden, nicht kardial erkrankten Familienangehörigen der Indexpatienten, deren Lebensalter  $36 \pm 13$  Jahre betrug. Sie setzte sich aus 45 Frauen (60 %) und 30 Männern (40 %) zusammen.

Alle Familienangehörigen wurden beim Einschluss in die Eurogen Studie vollständig klinisch untersucht. Es wurden neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung, ein 12-Kanal-Ruhe-EKG, eine detaillierte Echokardiographie, eine basale Laboruntersuchung von Blutproben (inklusive Kreatinin und Creatin-Kinase), sowie ein 6-Minuten-Gehtest durchgeführt; desweiteren wurde zur Untersuchung von genetischen Faktoren, die mit DCM assoziiert sind, ein Stammbaum erhoben und separate Blutproben entnommen. Bei diesen Untersuchungen wurden in der Gruppe der Familienangehörigen dieser Arbeit keine Mutationen festgestellt. Bei keinem der Personen fand sich zur Studienaufnahme in der Anamnese, der klinischen Untersuchung, dem Ruhe-EKG oder der Echokardiographie ein Hinweis auf eine strukturelle Herzerkrankung oder leistungslimitierende Lungenerkrankungen. Allerdings hatten 7 Personen aus der Gruppe der Familienangehörigen eine Hypertonie. Es liess sich kein Hinweis auf Diabetes mellitus, strukturelle Leber- oder Nierenerkrankungen sowie sonstige Erkrankungen finden.

Wenn als gesund eingeschlossene Angehörige im Verlauf der Studie Erkrankungen oder Veränderungen im Sinne der Ein- oder Ausschlusskriterien der Hauptstudie entwickelten, wurden diese in die Studie als Patient eingeschlossen oder, wenn Ausschlusskriterien zutrafen, ausgeschlossen. Dies führte zum Ausschluss aus der Gruppe der Familienangehörigen.

Bei drei Familienangehörigen bestand zum Zeitpunkt der Studie eine medikamentöse Behandlung mit ACE-Hemmern, bei sieben mit einem  $\beta$ -Blocker und bei fünf mit Jodid bzw. vier mit Levothyroxin. Ausserdem nahmen zwölf weibliche Personen ein hormonelles Kontrazeptivum. Die klinischen Charakteristika der Familienangehörigen sind in Tabelle 4 aufgelistet.

Tabelle 4 – Klinische Charakteristika der Familienangehörigen beim Einschluss

<u>Parameter</u>	<u>Familienangehörige (n=75)</u>
Alter	36 ± 13 Jahre
Frauen/Männer	45 (60 %)/30 (40 %)
Durchschnittlicher BMI	25 ± 5 kg/m <sup>2</sup>
Durchschnittliche Follow-up-Zeit	2,26 Jahre
Median der gelaufenen Strecke	580 m
Median der Belastungsstufe auf der Belastungsskala	3 (min - max: 1 - 8)
Median der erreichten Leistungsstufe beim BEKG	125 Watt
<b>Echokardiographische Parameter</b>	
LVEDD	52 ± 5 mm
LV-EF	47 ± 9 %
SF	34 ± 6 %
<b>BEKG Parameter</b>	
Durchschnittliche maximale Leistungsstufe	118 ± 43 Watt
Median der Tage zwischen den Untersuchungen (Gehtest und BEKG)	0
Median des Metabolischen Äquivalents	7
<b>Erkrankungen</b>	
Hypertonie	7 (9 %)
Schilddrüsenerkrankungen, euthyreot (substituiert)	9 (12 %)
<b>Medikation</b>	
ACE-Hemmer	3 (4 %)
β-Blocker	7 (9 %)
Levothyroxin	4 (5 %)
Jodid	5 (7 %)

## 2.2 Untersuchungen

### 2.2.1 Durchführung des 6-Minuten-Gehtestes

Der Gehtest wird auf ebenem Untergrund durchgeführt, auf dem eine möglichst grosse Strecke ohne Kehrtwende gelaufen werden kann. Dafür eignet sich beispielsweise ein 30 Meter langen Klinikkorridor (Bittner et al. (1993); Cahalin et al. (1996); Guyatt et al. (1985)). Laut Haass wird bei kürzeren Strecken die Aussagekraft der Testergebnisse durch häufige Kehrtwenden gemindert (Haass et al. (2000)). Gesunde Menschen schaffen beim Gehtest etwa 700 bis 800 Meter, trainierte Menschen sogar über 1000 Meter (Enright & Sherrill (1998); McGavin et al. (1976)).

Um die zurückgelegte Distanz zu messen, empfiehlt sich ein Rolltachometer oder eine vorherige Vermessung der Gehstrecke mit Anbringen von Meterangaben am Seitenrand.

Der Gehtest erfordert zusätzlich eine eingehende Instruktion des Teilnehmers. Insbesondere über Zweck und Ziel des Testes muss der Proband aufgeklärt werden. Ferner bedarf es einer genauen Erläuterung der Durchführung. Der Proband soll so schnell wie es ihm möglich ist auf der Versuchsstrecke auf und ab gehen. Gesunde bzw. nur gering in ihrer Belastbarkeit eingeschränkten Teilnehmer dürfen nicht joggen; es muss immer ein Fuss auf dem Boden bleiben.

Ebenso wichtig ist die Standardisierung der Durchführung des Gehtestes. Motiviert man die Teilnehmer während des Tests, verbessern sich die Ergebnisse um etwa 30 m (Guyatt et al. (1984)). Deshalb ist in der von Enright 2003 veröffentlichten Guideline zur Durchführung des Gehtests festgelegt worden, mit den Probanden nur in standardisierten Sätzen während des Gehtests zu kommunizieren (Enright (2003)). Weiter wird in dieser Guideline empfohlen, den Probanden während des Tests nicht zu helfen (eventuell die Sauerstoffflasche zu schieben, etc.), nicht mit ihnen zu laufen und sie möglichst alleine den Gehtest absolvieren zu lassen.

Probeläufe sind zwar von einigen Autoren vor der Durchführung des eigentlichen Tests empfohlen worden (Butland et al. (1982); Guyatt et al. (1984)), aber in der klinischen Praxis meist nicht zu berücksichtigen und auch nicht zwingend erforderlich (Haass et al. (2000)). Aufgrund guter Reproduzierbarkeit der von den Teilnehmern zurückgelegten Wegstrecke mit einer intraindividuellen Varianz von unter 5 % ist ein Trainingseffekt unwahrscheinlich, wenn der Gehtest nicht zu häufig innerhalb kurzer Zeit wiederholt wird (Haass et al. (2000); Cahalin et al. (1995, 1996); Roul et al.

(1998)). Dem gegenüber steht eine Studie von Wu aus dem Jahr 2003, in der ein Trainingseffekt bei dreimaligem Wiederholen des Gehtests festgestellt wurde. Dieser persistierte auch noch beim zweiten Durchlauf zwei Monate später, bei dem sich zusätzlich eine Verbesserung des zweiten Durchlaufes zeigte (Wu et al. (2003)).

Aus Sicherheitsgründen sollte der Gehtest nicht bei Tachykardien ( $> 120$  Schläge pro Minute) oder unkontrollierbarer Hypertonie durchgeführt werden. Daher sollte vor dem Test Blutdruck und Herzfrequenz gemessen werden. Ansonsten zeigte sich in zwei grossen Studien, dass auch ältere Menschen den Gehtest ohne Probleme durchführen können (Roomi et al. (1996); Enright (2003)). Gleiche Ergebnisse zeigten Studien mit herzinsuffizienten Patienten verschiedenen Alters und beiderlei Geschlechts (Haass et al. (2000); Bittner et al. (1993)).

Einschränkungen ergeben sich, wie auch bei anderen Belastungstests, aus leistungslimitierenden Lungenerkrankungen wie etwa chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen (Butland et al. (1982); Cahalin et al. (1995)). Ferner können orthopädische oder neuromuskuläre Erkrankungen die Durchführung und Ergebnisse des Gehtests beeinflussen. Ausserdem kann eine periphere arterielle Verschlusskrankung mit Claudicatio intermittens und eine belastungslimitierende Angina pectoris Beschwerden die Ergebnisse verschlechtern.

Zur Erfassung der subjektiven Anstrengung während des 6-Minuten-Gehtests werden in pulmologischen, aber auch kardiologischen Untersuchungen mittlerweile Belastungsskalen wie die Borg Skala eingesetzt. Bei der Borg Skala bewerten die Patienten nach der Belastung ihre subjektive Anstrengung anhand einer Skala; bei der Borg Skala von 6 (sehr leichte Anstrengung) bis 20 (extrem schwere Anstrengung) (Borg (1982)).

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei allen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und bei den Familienangehörigen pro Untersuchungstag ein 6-Minuten-Gehtests durchgeführt. Dabei wurde immer nach dem gleichen Protokoll verfahren. Im Vorfeld des Gehtests wurden Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe gemessen, ferner wurde dokumentiert, ob ein implantierter Schrittmacher oder im Puls tastbare Arrhythmien vorliegen. Die Studienteilnehmer wurden auf einen vorher vermessenen Klinikkorridor von 50 Meter Länge geführt (Abbildung 3) und über die Durchführung des Tests aufgeklärt.



Abbildung 3: Gehstrecke

Die Probanden sollten 6 Minuten lang so schnell wie möglich den Korridor auf und ab gehen. Sie durften nicht joggen, wurden jedoch verbal motiviert, so schnell wie möglich zu gehen. Fehlverhalten, wie etwa joggen, wurde sofort verbal korrigiert. Den Teilnehmern wurde die Möglichkeit des Abbruches im Falle von Dyspnoe, Angina pectoris Beschwerden oder Schwindel erläutert. Ausserdem erhielten die Teilnehmer die Möglichkeit Rückfragen zu stellen, und die Untersucher vergewisserten sich durch klare Nachfragen, dass die Teilnehmer die Instruktionen verstanden haben.



Abbildung 4: Wendepunkt



Zur Absicherung der Ergebnisse folgten die Hilfskräfte den Teilnehmern zum ersten Wendepunkt (Abbildung 4) und wiesen nochmals auf diesen hin. Damit wurde verhindert, dass die Teilnehmer über den Wendepunkt hinaus liefen. Über Zeitansagen erfolgte eine Motivation der Teilnehmer während des Gehtests. Die Untersucher notierten die gelaufenen Teilabschnitte und massen die Zeit. Nach 6 Minuten wurden die Teilnehmer aufgefordert, dort stehen zu bleiben, wo sie sich befanden, um anhand von Markierungen (Abbildung 5) am Rande des Korridors die letzte Teilstrecke zu ermitteln.



Abbildung 5: Markierung

Sofort im Anschluss wurde die Gesamtgehstrecke notiert und abermals Blutdruck sowie Herzfrequenz gemessen und noch einmal überprüft, ob im Puls tastbare Arrhythmien vorliegen. Währenddessen wurden die Teilnehmer gefragt, ob sie Atemnot verspüren oder während des Testes verspürten. Darauf gaben die Teilnehmer ihre subjektive Belastung während des Gehtests auf einer modifizierten Borgskala von 1 (keine Belastung) bis 10 (maximale Belastung) an. Der Gehtest wurde bei erkrankten Teilnehmern im Zuge der jährlichen, bei gesunden Teilnehmern im Zuge der zweijährigen Verlaufskontrolle in identischer Form wiederholt.

### 2.2.2 Durchführung des Belastungselektrokardiogrammes

Vor Beginn der Belastung wurde ein 12-Kanal-Oberflächen-EKG angeschlossen, das Ruhe-EKG analysiert und Herzfrequenz sowie Blutdruck gemessen. Ebenso wurde

kontrolliert, ob relative oder absolute Kontraindikationen für den Test vorlagen. Ausserdem war eine Notfallausrüstung vorhanden.

Begonnen wurde mit einer Belastung von 50 Watt. In zwei minütigen Abständen wurde die Belastung um 25 Watt gesteigert. Die maximal zu erreichende Herzfrequenz, die Ausbelastungsfrequenz, ist dabei mit der Formel  $200 - \text{Lebensalter (Jahre)}$  (Trappe & Löllgen (2000)) berechnet worden. Nachdem die Ausbelastungsfrequenz erreicht oder durch das Eintreten eines Abbruchkriteriums der Test vorzeitig beendet wurde, gab es verschiedene Möglichkeiten, die körperliche Belastbarkeit zu bestimmen. Die körperliche Leistungsfähigkeit kann in erreichten Leistungsstufen angegeben werden. Alternativ kann man anhand des Körpergewichtes (kg) und Belastungsstufe (Watt) die körperliche Belastbarkeit in Metabolic equivalent (Metabolisches Equivalent) (MET) angeben; siehe dazu Tabelle 6 (Trappe & Löllgen (2000); Vanhees et al. (1994); Myers & Froelicher (1993)).

Kontraindikationen und Abbruchkriterien sind in Tabelle 5 dargestellt (Trappe & Löllgen (2000); Gibbons et al. (1997)). Die für diese Studie verwendeten Belastungsechokardiogramme sind nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie separat als klinische Routineuntersuchung durchgeführt worden.

### 2.2.3 Durchführung der Echokardiographie

Alle Teilnehmer wurden zu Beginn und zu jeder Follow-up Untersuchung der Studie von derselben erfahrenen Untersucherin echokardiographisch untersucht. Die im Rahmen dieser Untersuchung gemessenen Parameter, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (bestimmt mit der Scheibensummationsmethode (nach Simpson, biplan)), der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (gemessen mittels M-Mode), die shortening fraction (gemessen mittels M-Mode) und das E:A Verhältnis (gemessen mittels pw-Doppler), wurden nach den Richtlinien der American Society of Echocardiography bestimmt (Lang et al. (2005)). Mit der Henry Formel wurde bei jeder Untersuchung das Verhältnis des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers zum erwarteten Wert eines gesunden Menschen berechnet (Henry et al. (1980)). Wenn das Ergebnis der Formel bei einem bis zu diesem Zeitpunkt gesunden Familienangehörigen  $\geq 117\%$  betrug, erfolgte bei zeitgleicher  $EF \leq 45\%$  ohne Vorliegen von Ausschlusskriterien der Einschluss in die Studie als Patient.

## **New York Heart Association Classification**

Zur Erfassung der Leistungsfähigkeit bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie wird das von der New York Heart Association herausgebrachte Schema am häufigsten eingesetzt.

Die Einteilung erfolgt anhand klinischen Beschwerden bei verschieden starker Belastung nach subjektiver Einschätzung der Patienten (The Criteria Committee of the New York Heart Association (1964, 1994); Hoppe et al. (2005)). In Tabelle 7 sind die verschiedenen Stadien aufgelistet.

Tabelle 5 – Kontraindikationen und Abbruchkriterien für Belastungsuntersuchungen nach Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2000

Kontraindikationen zur Belastungsuntersuchung	Abbruchkriterien
<b><i>Absolute Kontraindikationen</i></b>	<b><i>Absolute Indikation</i></b>
Akuter Myokardinfarkt	ST-Senkung >2 mm
Instabile Angina pectoris	ST-Hebungen $\geq$ 1 mm
Herzrhythmusstörungen mit Symptomen und/oder eingeschränkte Hämodynamik	Blutdruckabfall (im Vergleich zum Ausgangsblutdruck) >10 mmHg mit Zeichen einer myokardialen Ischämie (Angina pectoris, ST-Senkung)
Symptomatische schwere Aortenstenose	Mässig-schwere Angina pectoris Symptomatik
Dekompensierte Herzinsuffizienz	Schwere Dyspnoe
Akute Lungenembolie	Klinische Zeichen der Minderperfusion (Zyanose)
Akute Myokarditis	Anhaltende (Dauer >30 sec) Tachykardien
Akute Perikarditis	Erschöpfung des Patienten
Akute Aortendissektion	Technische Probleme
<b><i>Relative Kontraindikationen</i></b>	<b><i>Relative Indikation</i></b>
Hauptstammstenose	Blutdruckabfall (im Vergleich zum Ausgangsblutdruck) >10 mmHg ohne Zeichen einer myokardialen Ischämie (keine Angina pectoris, keine ST-Senkung)
Klappenerkrankungen mässigen Schweregrades	Polymorphe Extrasystolen, Paare (2 konsekutive VES), Salven ( $\geq$ 3 konsekutive VES)
Bekannte Elektrolytstörungen	Supraventrikuläre Tachykardien
Arterielle Hypertonie >200 mmHg systolisch, >110 mmHg diastolisch	Bradyarrhythmien
Tachyarrhythmien, Bradyarrhythmien	Leitungsstörungen
Hypertrophe Kardiomyopathie und andere Formen der Ausflussbahnostruktion	Auftreten von Leitungsstörungen (höhergradiger AV-Block, Schenkelblock)
Höhergradige AV-Blockierung	Verstärkte Angina pectoris Symptomatik
Physische und/oder psychische Beeinträchtigungen	

**Tabelle 6 – Berechnung der körperlichen Belastbarkeit in Metabolic equivalent (MET) anhand der Parameter Körpergewicht (kg) und Leistungsstufe (Watt) nach der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2000**

Gewicht (kg)	Leistungsstufe (Watt)						
	50	75	100	125	150	175	200
	<b>Metabolic equivalent (MET)</b>						
50	5,1	6,9	8,6	10,3	12,0	13,7	15,4
60	4,3	5,7	7,1	8,6	10,0	11,4	12,9
70	3,7	4,9	6,1	7,3	8,6	9,8	11,0
80	3,2	3,8	4,8	5,7	6,7	7,6	8,6
90	2,9	3,8	4,8	5,7	6,7	7,6	8,6
100	2,6	3,4	4,3	5,1	6,0	6,9	7,7

**Tabelle 7 – New York Heart Association-Classification (NYHA-Classification): Stadieneinteilung anhand klinischer Beschwerden nach der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie The Criteria Committee of the New York Heart Association (1964, 1994); Hoppe et al. (2005)**

Stadium	Definition
NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung bringt keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot und Angina pectoris.
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägrigkeit.

## 2.3 Statistische Auswertung

In der statistischen Auswertung wurde mittels linearer Regression untersucht, ob das Lebensalter, der BMI, die Ejektionsfraktion, und der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser einen Einfluss auf die Gehstrecke und die Belastung während des Gehtest, erhoben anhand der Bewertung auf der Belastungsskala, hat. Diese Auswertungen wurden sowohl bei der Patientengruppe als auch bei den Familienangehörigen durchgeführt.

Ferner wurde anhand der Spearman Methode untersucht, ob es bei der Patientengruppe eine Korrelation zwischen der Gehstrecke des Gehtestes, der erreichten Belastungsstufe beim Belastungsechokardiogramm und der Bewertung auf der Belastungsskala gibt.

Die Spearman Methode wurde gewählt, da sie, im Gegensatz zu anderen Berechnungen des Korrelationskoeffizienten, keine Normalverteilung voraussetzt. Grundsätzlich unterscheidet sich die Spearman Methode dabei zum Beispiel von der Berechnung einer Korrelation nach Pearson durch die Umformung von Werten in Ränge. Mit Hilfe dieser Ränge wird dann der Korrelationskoeffizient berechnet. Durch die Ränge wird die Berechnung zusätzlich robuster gegen Ausreisser.

Durch die Berechnung der Differenz der NYHA Stadien, der Ejektionsfraktion und des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers zwischen der ersten und der letzten Untersuchung jedes Patienten, sollte gezeigt werden, ob sich die Patienten über den Zeitraum der Studie verbessert oder verschlechtert hatten.

Zur Auswertung der prognostischen Aussagekraft des 6-Minuten-Gehtests wurden H- und U-Test benutzt. Wir untersuchten mittels H-Test Gehstrecken von Patienten, die sich in Bezug auf das NYHA Stadium, die Ejektionsfraktion oder den linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser bis zur nächsten Untersuchung verbesserten, verschlechterten oder unverändert blieben. Es wurde jeweils eine Auswertung für das NYHA Stadium, die Ejektionsfraktion und für den linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser durchgeführt. Für jede Auswertung wurden die Patienten einer von drei Untergruppen (Verbesserung, Verschlechterung und keine Veränderung des betrachteten Wertes) zugeteilt. Nach der ersten Untersuchung mittels H-Test wurden die drei Untergruppen einer Auswertung untereinander mit dem U-Test verglichen, um die Ergebnisse des H-Testes zu validieren.

Mittels des H-Testes war es möglich mehr als zwei Gruppen gleichzeitig zu untersuchen. Zudem ist er auch bei einer kleinen Stichprobe aussagekräftig und nicht, wie

zum Beispiel der T-Test, auf eine Normalverteilung angewiesen. Der U-Test wurde, wie oben beschrieben, benutzt, um das Ergebnis des H-Tests bei den einzelnen Untergruppen untereinander zu überprüfen. Auch der U-Test ist, wie der H-Test, ein nicht parametrischer Test und bei kleinen Stichproben aussagekräftig. Für die Betrachtung der Gehstrecken war wegen der Notwendigkeit der Rangordnung zwischen den Gehstrecken mindestens das Ordinalskalenniveau notwendig, was die Verwendung des Chi-Quadrat-Test nicht möglich machte.

Grundsätzlich wurden bei allen Untersuchungen eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % (p - Wert von  $<0,05$ ) als statistisch signifikant akzeptiert.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Einfluss klinischer Parameter auf die Gehstrecke

Mittels linearer Regression untersuchten wir an einen Gehtest pro Probanden, ob BMI, Alter, Ejektionsfraktion, linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, shortening fraction sowie das Geschlecht und das NYHA-Stadium einen Einfluss auf die Gehstrecke beim 6-Minuten-Gehtest haben.

Der Median der gelaufenen Gehstrecke betrug in der Patientengruppe 530 Meter. Durchschnittlich waren die Patienten 50 ( $\pm 12$ ) Jahre alt und hatten einen BMI von 27 ( $\pm 5$ ) kg/m<sup>2</sup>. Die durchschnittliche LV-EF in der Patientengruppe betrug 26 ( $\pm 12$ ) % , der LVEDD lag im Durchschnitt bei 70 ( $\pm 10$ ) mm, wobei die shortening fraction einen Durchschnittswert von 17 ( $\pm 8$ ) % hatte.

In der Gruppe der Familienangehörigen lag der Median der gelaufenen Gehstrecke beim 6-Minuten-Gehtest bei 580 Metern. Durchschnittlich waren die Probanden 36 ( $\pm 13$ ) Jahre alt und hatten einen BMI von 25 ( $\pm 5$ ) kg/m<sup>2</sup>. Bei den Familienangehörigen betrug die LV-EF im Durchschnitt 47 ( $\pm 9$ ) %, der LVEDD 52 ( $\pm 5$ ) mm und die shortening fraction SF 34 ( $\pm 6$ ) %.

In der Patientengruppe zeigte sich, dass sowohl das Geschlecht (Abbildung 7), als auch das NYHA Stadium (Abbildung 6) einen Einfluss auf die Gehstrecke haben. Bei den Patienten mit einer hohen NYHA Einstufung fand sich eine signifikant geringere Gehstrecke als bei Patienten mit niedrigerer NYHA Einstufung. Ebenso konnte gezeigt werden, dass Frauen im Vergleich zu Männern eine statistisch relevant kürzere Strecke liefen. Bei den anderen Parametern fand sich kein signifikanter Zusammenhang mit der Gehstrecke.

In der Gruppe der Familienangehörigen zeigte sich ein Einfluss zwischen dem Geschlecht und der Gehstrecke (Abbildung 8). Auch in dieser Gruppe liefen die Frauen im Vergleich zu den Männern eine signifikant kürzere Strecke während des 6-Minuten-Gehtestes. Zudem führte eine grosse shortening fraction in der Gruppe der Familienangehörigen zu längeren Gehstrecken beim Gehtest (Abbildung 9). Die



übrigen Parameter hatten bei der Auswertung keinen Einfluss auf die Gehstrecke. Zusammengefasst sind die Ergebnisse in Tabelle 8.

**Tabelle 8 – Einfluss biometrischer Faktoren und des NYHA-Stadiums (nur für die Patientengruppe) auf die Gehstrecke bei Patienten und den Familienangehörigen.**

<b>Faktor</b>	<b>Patienten</b>	<b>Familienangehörige</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	$\bar{x} = 50$ Jahre SD = 1,076 t = -1,9332 p = n.s.	$\bar{x} = 36$ Jahre SD = 1,044 t = 0,4960 p = n.s.
<b>Geschlecht (m/w)</b>	m = 81%; w = 19% SD = 34,138 t = 2,5211 p = 0,0153	m = 48%; w = 52% SD = 29,848 t = 2,4038 p = 0,0226
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	$\bar{x} = 27$ kg/m <sup>2</sup> SD = 2,86 t = -0,4131 p = n.s.	$\bar{x} = 25$ kg/m <sup>2</sup> SD = 2,547 t = -1,6175 p = n.s.
<b>EF (%)</b>	$\bar{x} = 26$ % SD = 1,191 t = 0,8093 p = n.s.	$\bar{x} = 47$ % SD = 1,38 t = -0,0424 p = n.s.
<b>LVEDD (mm)</b>	$\bar{x} = 70$ mm SD = 1,639 t = 1,3041 p = n.s.	$\bar{x} = 52$ mm SD = 4,31 t = -1,1933 p = n.s.
<b>SF (%)</b>	$\bar{x} = 21$ % SD = 1,265 t = -0,4194 p = n.s.	$\bar{x} = 34$ % SD = 1,480 t = 2,0502 p = 0,0444
<b>NYHA Stadium</b>	$\bar{x} = 2$ SD = 19,962 t = -4,0424 p = <0,0001	

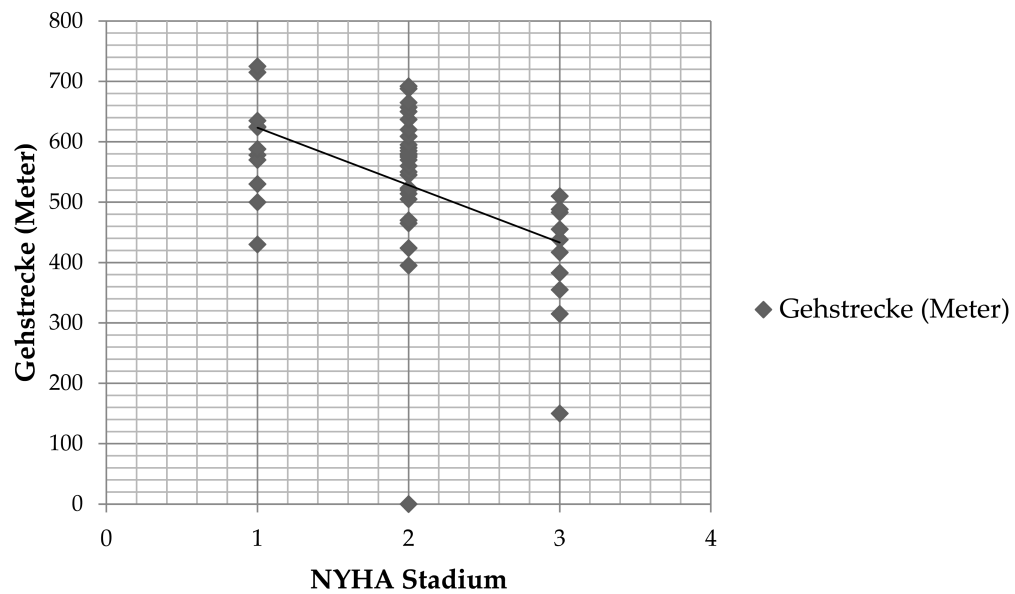


Abbildung 6: Korrelation zwischen NYHA Stadium und Gehstrecke (Patientengruppe; p-Wert: <0,0001).

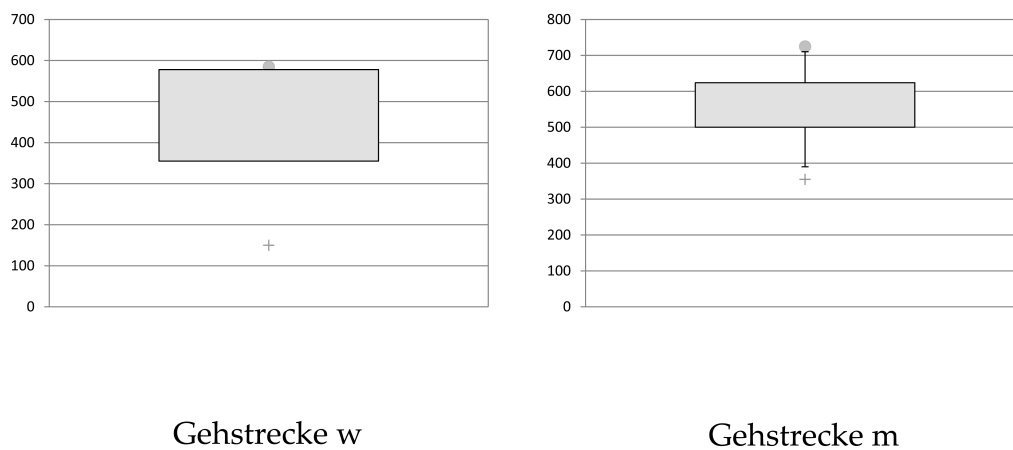


Abbildung 7: Gehstrecken von Männer (m) und Frauen (w) in Metern (Patientengruppe; p-Wert: 0,0153).

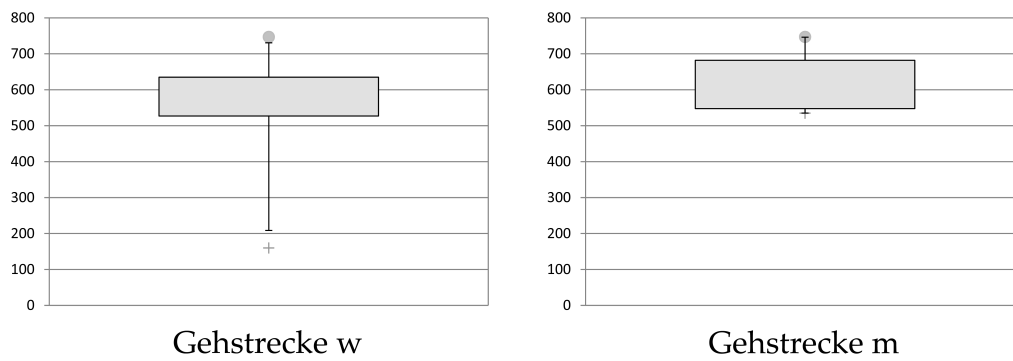


Abbildung 8: Gehstrecken von Männer (m) und Frauen (w) in Metern (Familienangehörige; p-Wert: 0,0226).

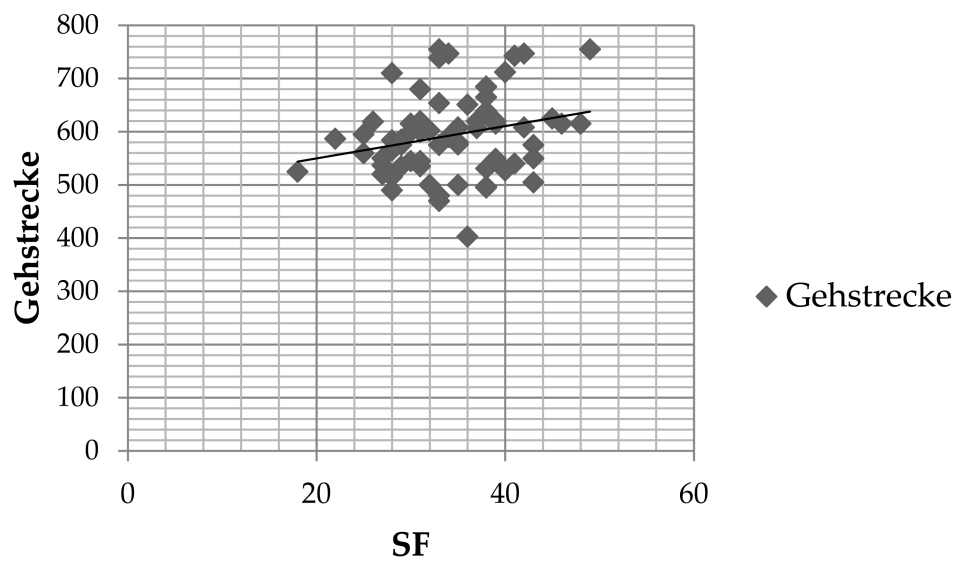


Abbildung 9: Korrelation zwischen shortening fraction (in Prozent) und Gehstrecke (in Metern) (Familienangehörige; p-Wert: 0,0444).

## **3.2 Einfluss klinischer Parameter auf die subjektive Belastung**

Die Auswertung mittels linearer Regression zeigte bei den untersuchten Parametern Alter, BMI, Ejektionsfraktion, linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, die shortening fraction, Geschlecht und NYHA-Stadium weder bei der Patientengruppe noch bei den Familienangehörigen einen signifikanten Einfluss auf die Bewertung auf der Bewertungsskala.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse sind in Tabelle 9 aufgelistet.

Auch bei dieser Auswertung wurde eine Bewertung auf der Bewertungsskala pro Proband benutzt.

Tabelle 9 – Einfluss biometrischer Faktoren und des NYHA-Stadium (nur für die Patientengruppe) auf die modifizierte Belastungsskala nach Borg bei Patienten und den Familienangehörigen.

Faktor	Patienten	Familienangehörige
Alter (Jahre)	$\bar{x} = 49,27$ Jahre SD = 0,1012 t = 0,1576 p = n.s.	$\bar{x} = 33$ Jahre SD = 0,0634 t = 0,5724 p = n.s.
Geschlecht (m/w)	m = 73%; w = 27% SD = 2,7074 t = 0,2796 p = n.s.	m = 57%; w = 43% SD = 0,6916 t = 2,7160 p = n.s.
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$\bar{x} = 25,82$ kg/m <sup>2</sup> SD = 0,2732 t = 0,090 p = n.s.	$\bar{x} = 29,89$ kg/m <sup>2</sup> SD = 0,0980 t = 1,3830 p = n.s.
EF (%)	$\bar{x} = 39,55$ % SD = 0,0759 t = 0,9163 p = n.s.	$\bar{x} = 59,25$ % SD = 0,0457 t = -1,0215 p = n.s.
LVEDD (mm)	$\bar{x} = 64,55$ mm SD = 0,1257 t = -1,2459 p = n.s.	$\bar{x} = 53,13$ mm SD = 0,1721 t = -1,8932 p = n.s.
SF (%)	$\bar{x} = 21$ % SD = 0,0402 t = 0,4172 p = n.s.	$\bar{x} = 34$ % SD = 0,0420 t = 1,0401 p = n.s.
NYHA Stadium	$\bar{x} = 2$ SD = 4,5141 t = 2,0867 p = n.s.	

### **3.3 Vergleichbarkeit der Ergebnisse des Gehtestes, des Belastungsechokardiogramm und der Einstufung auf der Belastungsskala bei der Patientengruppe**

Die Untersuchung mittels Belastungsechokardiogramm ist der Goldstandard zur Ermittlung der Leistungsfähigkeit. Daher stellte sich die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen der Gehstrecke, der Bewertung auf der Belastungsskala und der maximal erreichten Belastungsstufe beim Belastungsechokardiogramm in der Patientengruppe gab.

Dazu wurden Untersuchungen mittels Belastungsechokardiogramm, die am gleichen Tag wie der Gehtest im Rahmen der kardiologischen Routine durchgeführt worden sind, benutzt.

Zur statistischen Auswertung wurde die Spearman Rangkorrelation mit Daten von 75 Patienten zur Betrachtung eines Zusammenhanges zwischen Gehstrecke und Bewertung auf der Belastungsskala verwendet.

Da das Belastungsechokardiogramm nicht zum Studiensetup gehörte, wurde nur bei 20 Probanden zeitgleiche Untersuchungen gefunden.

Dennoch wurde sowohl bei der Auswertung der Gehstrecke mit der maximal erreichten Leistungsstufe beim Belastungsechokardiogramm (Abbildung 10) wie auch bei der Auswertung der Gehstrecke mit der Bewertung auf der Belastungsskala (Abbildung 11) eine signifikante Korrelation festgestellt. Je länger die Gehstrecke war, desto höher ist die maximal erreichte Belastungsstufe und desto geringer ist die subjektive Bewertung der Anstrengung während des Gehtests auf der in der Studie verwendete Belastungsskala.

Es fand sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Bewertung auf der Belastungsskala und der erreichten Leistungsstufe beim Belastungsechokardiogramm. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10 – Korrelationen zwischen der maximalen Leistungsstufe beim Belastungsechokardiogramm, der Gehstrecke beim 6-Minuten-Gehtest und der Bewertung auf der Belastungsskala bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie.

Faktor	max. Leistungsstufe	Gehstrecke	Bewertung
max. Leistungsstufe	-	$r = 0,4650$	$r = 0,0672$
	-	$p = <0,05$	$p = \text{n.s.}$
Gehstrecke	$r = 0,4650$	-	$r = -0,3297$
	$p = <0,05$	-	$p = 0,002$
Bewertung	$r = 0,0672$	$r = -0,3297$	-
	$p = \text{n.s.}$	$p = 0,002$	-

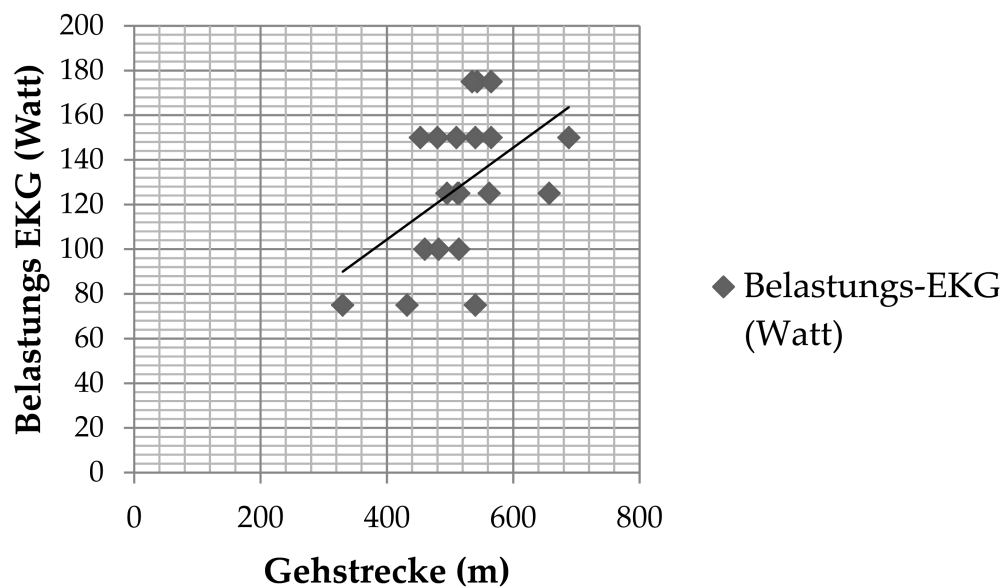


Abbildung 10: Korrelation zwischen max. Leistungsstufe und Gehstrecke (p-Wert:  $<0,05$ ).

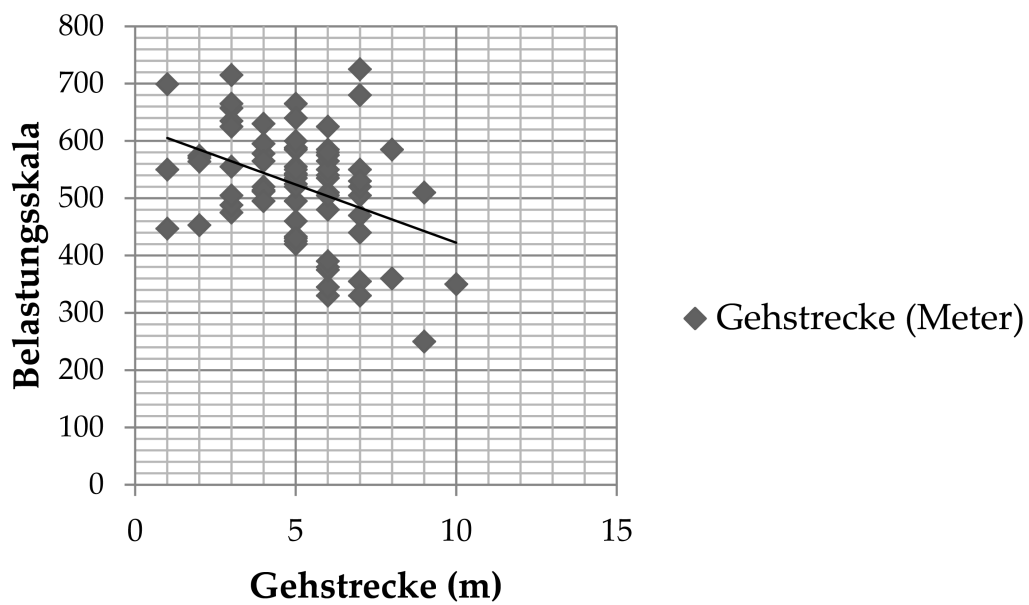


Abbildung 11: Korrelation zwischen Belastungsskala und Gehstrecke (p-Wert: 0,002).



### 3.4 Verlaufsbeobachtung über den Studienzeitraum

In der hier untersuchten Studie wurden über mehrere Jahre im Zuge von Follow-up-Untersuchungen Daten von den Teilnehmern erhoben. Dabei wurde beobachtet, wie sich im Verlauf der Studie die Herzinsuffizienz der Patienten entwickelte.

Um dies zu auswerten, wurde von jedem Patienten das NYHA Stadium als klinischer Ausdruck der Schwere einer Herzinsuffizienz und die Ejektionsfraktion bzw. der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser als echokardiographische Parameter der Herzinsuffizienz zum Beginn der Studie und beim letzten Follow up betrachtet. Dann wurden diese Werte verglichen und betrachtet, ob sie sich verbesserten, verschlechterten oder unverändert blieben.

Beim NYHA Stadium erfolgte die Einteilung analog zur Verbesserung oder Verschlechterung des NYHA Stadiums beim letzten Follow up.

Aufgrund der bekannten Varianz bei mehrmaliger Beurteilung der Ejektionsfraktion bzw. des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers mittels Echokardiographie wurden in Absprache mit der Ärztin, die alle hier betrachteten echokardiographischen Untersuchungen durchführt hat, folgende Grenzwerte festgelegt:

Von einer Verbesserung der Ejektionsfraktion wurde ausgegangen, wenn der Wert beim letzten Follow up um mehr als 5 % grösser war als zu Beginn der Studie. Eine Verschlechterung zeigte sich bei einem über 5 % kleineren Wert im Vergleich zum Studienbeginn.

Beim linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser wurde eine Reduktion des Durchmessers um mehr als 3 mm als Verbesserung angesehen, eine Vergrößerung der Durchmesser über drei mm wurde hingegen als Verschlechterung gewertet.

Es zeigt sich bei den echokardiographischen Parametern, dass die Patienten zu jeweils etwas 80 % stabil blieben oder sich sogar verbesserten. Verbesserungen der Ejektionsfraktion fanden sich bei 51 % der Patienten, beim linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser bei 34 %. Dementsprechend blieben 32 bzw. 44 % der Patienten stabil.

Beim NYHA Stadium blieben die meisten Patienten unverändert. 54 % der Patienten verblieben in ihrem NYHA Stadium, während sich jeweils 23 % verbesserten oder verschlechterten.

Da für diese Auswertung mindestens ein Follow up nötig war, konnten die einzelnen Auswertung nur mit 37 bis 39 Patienten durchgeführt werden (Tabelle 11), eine graphische Darstellung zeigt Abbildung 12.

**Tabelle 11 – Entwicklung von NYHA Stadium, Ejektionsfraktion und linksventrikulärem enddiastolischen Durchmesser zwischen Beginn der Studie und letztem Follow up bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie.**

Faktor	Anzahl	Absolut		Prozentual
NYHA Stadium	39	Verbesserung	9	23,08
		Stabil	21	56,85
		Verschlechterung	9	23,08
Ejektionsfraktion	37	Verbesserung	19	51,35
		Stabil	12	32,43
		Verschlechterung	6	16,22
LVEDD	38	Verbesserung	13	34,21
		Stabil	17	44,74
		Verschlechterung	8	21,05

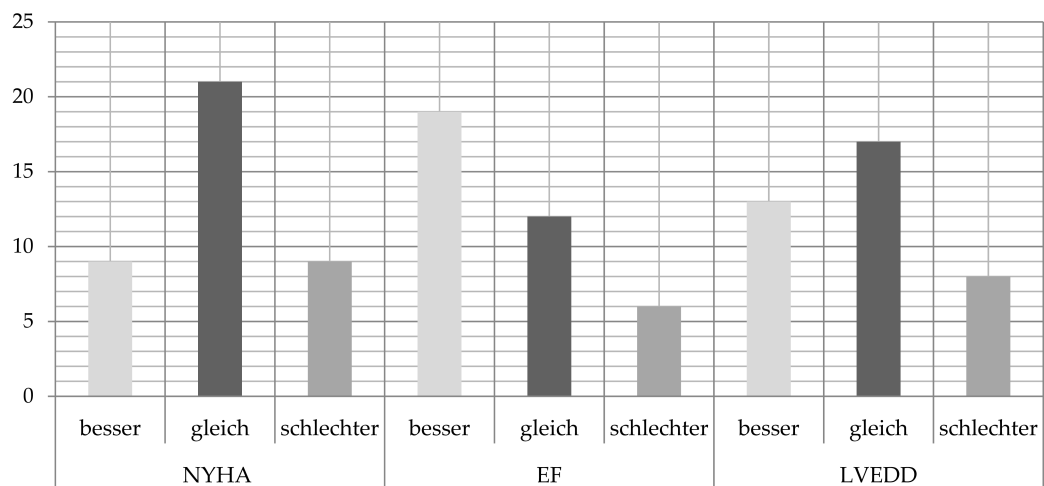


Abbildung 12: Veränderungen über den Studienzeitraum.

### 3.4.1 Auswirkungen einer NYHA Stadiumsveränderung auf die gelaufenen Gehstrecke

Zuerst wurde untersucht, ob sich eine Veränderung im NYHA Stadium auch in einer Veränderung der Gehstrecke widerspiegelt.

Nachdem mittels linearer Regression bereits nachgewiesen wurde, dass das NYHA Stadium in der Patientengruppe einen Einfluss auf die Gehstrecke beim 6-Minuten-Gehtest hat, wurde im folgenden drei Gruppen gebildet.

Die erste Gruppe bestand aus Patienten, deren NYHA Stadium sich zwischen den Kontrolluntersuchungen verschlechterte, die zweite Gruppe aus Patienten ohne Veränderung des NYHA Stadiums und die dritte aus Patienten mit Verbesserung des NYHA Stadiums. Zur Ermittlung einer Veränderung in der gelaufenen Gehstrecke wurden die Differenzen aus den Ergebnissen beider Untersuchungen berechnet. Diese Differenzen bildeten die Daten für den durchgeführten H-Test.

Da für die Untersuchung mindestens zwei Gehtests in zwei aufeinander folgenden Untersuchungen pro Patient nötig waren, konnten aus den 80 Patienten lediglich 38 Patienten berücksichtigt werden. Hauptsächlich dafür verantwortlich ist, dass der Gehtest nicht von Beginn der Studie an zum Setup gehörte und nur alle zwei Jahre ein klinisches Follow-up mit Gehtest stattfand. Dadurch konnten im Studienzeitraum nicht bei allen Patienten zwei Gehteste durchgeführt werden. Zusätzlich gab es wenige Studienabbrecher und teilweise konnte der 6-Minuten-Gehtest bei einem Follow-up aufgrund des Gesundheitszustandes des Patienten nicht durchgeführt werden.

Insgesamt wurden in der Gruppe mit Verschlechterung des NYHA Stadiums 9 Differenzen zwischen zwei Gehtests betrachtet, in der Gruppe ohne NYHA Stadium Veränderung 21 Differenzen und in der Gruppe mit Verbesserung des NYHA Stadiums 9.

Bei der Betrachtung ergaben sich signifikante Unterschiede in der Gehstreckendifferenz. Eine Verschlechterung des NYHA Stadiums bildet sich auch in einer längeren bzw. kürzeren Gehstrecke ab.

Eine graphische Darstellung der Gehstreckendifferenzen der einzelnen Gruppen zeigt die Abbildung 13, das Ergebnis der H-Teste die Tabelle 12.

**Tabelle 12 – Ergebnis des H-Test bei der Betrachtung von NYHA Stadium und Gehstrecke der Patientengruppe.**

	H-Wert	Freiheitsgrade	p Wert
H-Test	8,9070	2	0,0116

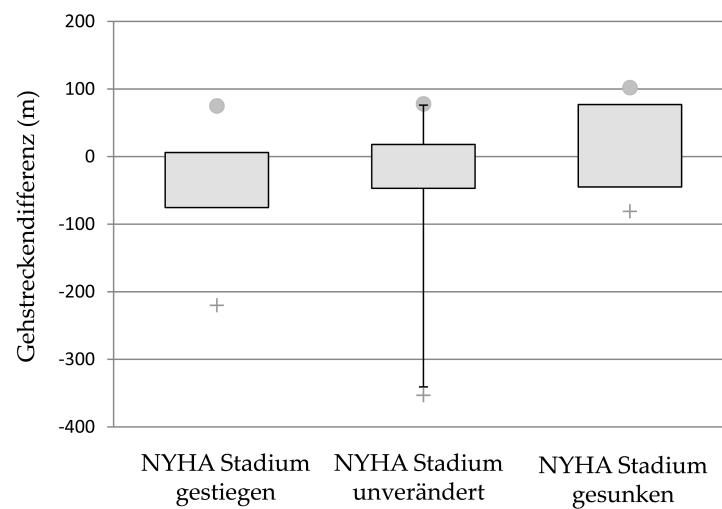


Abbildung 13: Gehstreckendifferenz des aktuellen und des vorhergehenden 6-Minuten-Gehtestergebnisses bei NYHA Stadiumverbesserung bzw -verschlechterung sowie bei gleich gebliebenem NYHA Stadium.

### 3.4.2 Prognostische Aussagekraft des Gehstestes

In der betrachteten Patientengruppe korrelierten NYHA Stadium- mit Gehstreckenveränderungen zwischen zwei Untersuchungen. Daraus resultierte die Frage, ob Patienten, die sich bis zur nächsten Kontrolluntersuchung im NYHA Stadium veränderten, schon in der jetzigen Untersuchung eine kürzere beziehungsweise längere Distanz beim 6-Minuten-Gehtest liefen als Patienten ohne Veränderung des NYHA Stadiums.

Untersucht wurde dies an denselben Patienten, deren NYHA Stadium- mit Gehstreckenveränderungen zwischen zwei Untersuchungen schon im vorherigen Kapitel untersucht wurden. In der ersten Gruppe befanden sich 9 Patienten mit Verschlechterung des NYHA Stadiums bis zur nächsten Kontrolluntersuchung. In der zweiten Gruppe waren 21 Patienten mit stabilem NYHA Stadium und in der dritten Gruppe 9 Patienten mit Verbesserung des NYHA Stadiums. Mittels H- und U-Test wurden die Gehstrecken aller Gruppen bei der Untersuchung vor der Veränderung des NYHA Stadiums verglichen.

Im H-Test wurde bei der Betrachtung aller drei Gruppen ein signifikant positives Ergebnis gefunden. Auch beim Vergleich der drei Gruppen untereinander mit Hilfe des U-Tests fanden sich beim Vergleich der Gruppe, die sich im Bezug auf das NYHA Stadium verbesserten, mit beiden anderen Gruppen ein signifikantes Ergebnis. Demnach war die Gehstrecke bei Patienten, die bei der nächsten Kontrolluntersuchung ein besseres NYHA Stadium aufwiesen, im Vergleich länger als bei Patienten, deren NYHA Stadium sich verschlechterte oder unverändert blieb (Tabelle 13; Abbildung 14). Eine prozentuale Darstellung der Therapie zum Zeitpunkt des ersten betrachteten Gehstests der drei verschiedenen Gruppen findet sich in Tabelle 14.

Es wurde versucht, dieses Ergebnis auch auf die echokardiographischen Parameter auszuweiten.

Es wurden wieder jeweils drei Gruppen gebildet. Die Kriterien für eine Verbesserung oder eine Verschlechterung waren wiederum  $\pm 5 \%$  bei der Ejektionsfraktion (Tabelle 15; Abbildung 15) und  $\pm 3 \text{ mm}$  beim linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (Tabelle 17; Abbildung 16).

So verbesserten sich bei der Ejektionsfraktion 19 Patienten, 12 blieben stabil und 6 verschlechterten sich. Beim linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser verbesserten sich 13 Patienten, 17 blieben stabil und 8 verschlechterten sich.

In den Tabellen 16 und 18 werden die Therapien der verschiedenen Gruppen zum

Zeitpunkt des ersten betrachteten Gehtestes prozentual dargestellt. Die Untersuchung mit H- und U-Test zeigten kein statistisch signifikanten Unterschied zwischen Erst- und Folgeuntersuchung.

**Tabelle 13 – Ergebnisse von H-Test und U-Test zur Untersuchung signifikanter Veränderungen der Gehstrecken bei Patienten, deren NYHA Stadium sich zwischen zwei Untersuchungen, im Vergleich zu Patienten, deren NYHA stabil blieb, veränderte. Bei den Vergleichen der einzelnen Gruppen mittels U-Test steht ein "o" für die stabile Gruppe, ein "+" oder "-" für die sich bezüglich des NYHA Stadiums verbessernde oder verschlechternde Gruppe.**

	H-Test			U-Test	
	H Wert	Freiheitsgrade	p Wert	Z Wert	p Wert
H-Test	6,5029	2	<0,05	-	-
NYHA +/0	-	-	-	-2,0822	<0,05
NYHA +/-	-	-	-	-2,3400	<0,05
NYHA o/-	-	-	-	0,8375	n.s.

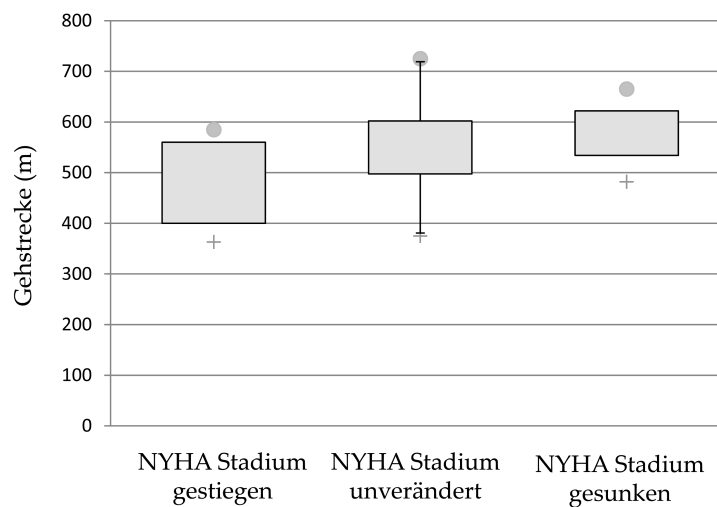


Abbildung 14: Darstellung der Gehstreckenverteilung der drei betrachteten Gruppe, deren NYHA Stadium sich bis zur nächsten Untersuchung verbessern, verschlechtern oder unverändert bleiben wird.

Tabelle 14 – Therapie der verschiedenen Gruppen zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung

	NYHA -	NYHA 0	NYHA +
Antibradykarder Schrittmacher	77,78 %	19,05 %	22,22 %
CRT-Schrittmacher	44,44 %	28,57 %	22,22 %
ICD-Schrittmacher	55,56 %	38,1 %	22,22 %
ACE-Hemmer	77,78 %	80,95 %	55,56 %
AT-2-Antagonisten	22,22 %	14,28 %	11,11 %
$\beta$ -Blocker	100 %	90,48 %	77,78 %
Diuretika	77,78 %	52,38 %	55,56 %
Herzglykoside	77,78 %	57,14 %	55,56 %
Aldosteronantagonisten	88,87 %	66,67 %	44,44 %
Antiarrhythmika	0 %	0 %	0 %
Amiodaron	0 %	4,76 %	0 %

Tabelle 15 – Ergebnisse von H-Test und U-Test zur Untersuchung signifikanter Veränderungen der Ejektionsfraktion bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, deren Ejektionsfraktion sich zwischen zwei Untersuchungen veränderte, im Vergleich zu Patienten, deren Ejektionsfraktion stabil blieb. Bei den Vergleichen der einzelnen Gruppen mittels U-Test steht ein "o" für die stabile Gruppe, ein "+" oder "-" für die sich in der Ejektionsfraktion verbessernde oder verschlechternde Gruppe.

	H-Test			U-Test	
	H Wert	Freiheitsgrade	p Wert	Z Wert	p Wert
H-Test	2,8052	2	n.s.	-	-
EF +/0	-	-	-	-1,6430	n.s.
EF +/-	-	-	-	-0,7638	n.s.
EF o/-	-	-	-	0,5154	n.s.

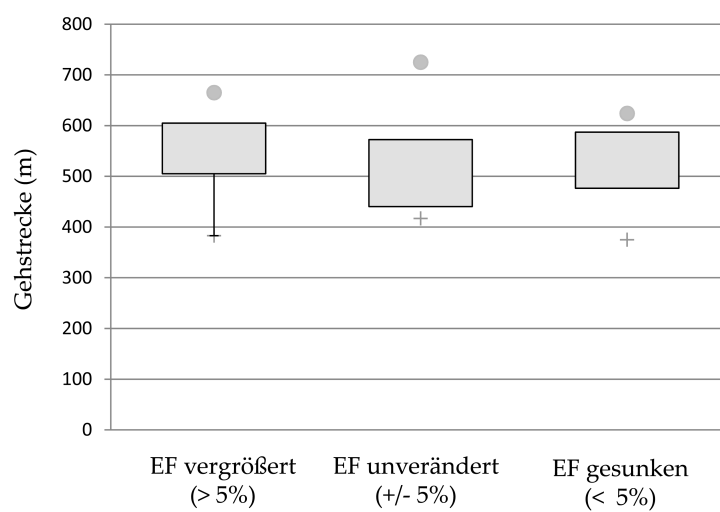


Abbildung 15: Gehstrecken der drei Gruppen, deren Ejektionsfraktionen sich bis zur nächsten Untersuchung verbessern, verschlechtern oder unverändert bleibt.

Tabelle 16 – Therapie der verschiedenen Gruppen zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung

	EF -	EF 0	EF +
Antibradykarder Schrittmacher	16,67 %	50 %	31,58 %
CRT-Schrittmacher	33,33 %	33,33 %	31,58 %
ICD-Schrittmacher	16,67 %	41,67 %	47,37 %
ACE-Hemmer	83,33 %	83,33 %	63,16 %
AT-2-Antagonisten	0 %	16,67 %	21,05 %
$\beta$ -Blocker	66,67 %	100 %	94,74 %
Diuretika	83,33 %	58,33 %	52,63 %
Herzglykoside	50 %	50 %	63,16 %
Aldosteronantagonisten	50 %	75 %	63,16 %
Antiarrhythmika	0 %	0 %	0 %
Amiodaron	16,67 %	0 %	0 %



Tabelle 17 – Ergebnisse von H-Test und U-Test zur Untersuchung signifikanter Veränderungen des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers bei Patienten, deren Durchmesser sich zwischen zwei Untersuchungen veränderte, im Vergleich zu Patienten, deren Durchmesser stabil blieb. Bei den Vergleichen der einzelnen Gruppen mittels U-Test steht ein "o" für die stabile Gruppe, ein "+" oder "-" für die sich verbessernde oder verschlechternde Gruppe.

	H-Test			U-Test	
	H Wert	Freiheitsgrade	p Wert	Z Wert	p Wert
H-Test	2,0184	2	n.s.	-	-
LVEDD +/0	-	-	-	1,4700	n.s.
LVEDD +/-	-	-	-	0,7244	n.s.
LVEDD o/-	-	-	-	0,6279	n.s.

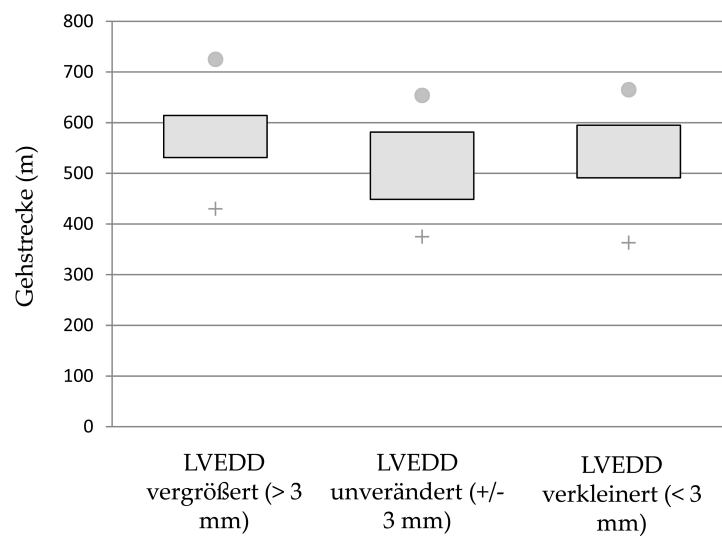


Abbildung 16: Gehstrecken der drei Gruppen, deren linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser sich bis zur nächsten Untersuchung verbessern, verschlechtern oder unverändert bleiben wird.

Tabelle 18 – Therapie der verschiedenen Gruppen zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung

	LVEDD -	LVEDD 0	LVEDD +
Antibradykarder Schrittmacher	25 %	41,18 %	23,08 %
CRT-Schrittmacher	25 %	29,41 %	38,46 %
ICD-Schrittmacher	37,5 %	52,94 %	15,38 %
ACE-Hemmer	87,5 %	70,59 %	69,23 %
AT-2-Antagonisten	0 %	23,53 %	15,38 %
$\beta$ -Blocker	87,5 %	94,18 %	92,31 %
Diuretika	75 %	64,71 %	38,46 %
Herzglykoside	62,5 %	58,82 %	53,85 %
Aldosteronantagonisten	62,5 %	52,94 %	76,92 %
Antiarrhythmika	0 %	0 %	0 %
Amiodaron	0 %	5,88 %	0 %

## **4 Diskussion**

### **4.1 Diskussion der Patienten und Methoden**

#### **4.1.1 Patienten**

In vielen Herzinsuffizienzstudien bilden Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie lediglich eine Untergruppe, welche nicht getrennt von Patienten mit anderen Ursachen für Herzinsuffizienzen betrachtet werden. Durch die Ein- und Ausschlusskriterien der Eurogen-Studie, der die Patientengruppe dieser Arbeit entnommen wurde, wurden in dieser Arbeit nur Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie untersucht. Dies führt zu einer höheren Aussagekraft.

Über den gesamten Studienzeitraum gab es wenige Studienabbrecher, wodurch eine Auswertung über mehrere Jahre ermöglicht wurde.

#### **4.1.2 Methoden**

Die Durchführung des 6-Minuten-Gehtests erfolgte anhand der von Enright im Jahr 2003 vorgeschlagenen Guideline zur Durchführung des 6-Minuten-Gehtests (Enright (2003)). Durch die ausführliche Erläuterung des Gehtests und Vergewisserung, dass die Instruktionen verstanden wurden, kam es zu einer hohen Motivation der Teilnehmer, die durch verbale Motivation weiter verstärkt wurde. Damit konnten vergleichbare Ergebnisse mit guter Abbildung der maximal erreichbaren Gehstrecke der einzelnen Teilnehmer erzielt werden.

Durch die Verwendung der modifizierten Belastungsskala nach Borg gelang eine gute Dokumentation der subjektiven Belastung während des Gehtests. Die Skalierung mit Werten zwischen 1 und 10 für minimale bis maximale Belastung war leicht verständlich und eine gut funktionierende Methode zur Bestimmung der Belastung während des 6-Minuten-Gehtests. Da die Bewertung direkt nach dem Gehtest erfolgte, kam es zu einer guten Abbildung der Belastung.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1 Anthropometrische Faktoren beim 6-Minuten-Gehtest

Zunächst wurden im Rahmen dieser Arbeit der Einfluss verschiedener anthropometrischer Faktoren auf die Gehstrecke des 6-Minuten-Gehtests bei der Patienten- und der Familienangehörigengruppe untersucht.

#### Anthropometrische Faktoren bei der Patientengruppe

In der Patientengruppe wurden mittels linearer Regression Einflüsse von Geschlecht und dem NYHA Stadium auf die Gehstrecke beim 6-Minuten-Gehtest festgestellt. Die übrigen Faktoren, BMI, EF, LVEDD, SF und Alter, zeigten keinen Einfluss.

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beschrieben einige Autoren den Einfluss verschiedener anthropometrischer und klinischer Faktoren auf das Ergebnis des 6-Minuten-Gehtest (Frankenstein et al. (2008); Haass et al. (2000); Zugck et al. (2000); Jourdain et al. (2003); de Miranda Silva Nogueira et al. (2006)). Eine umfassende Studie von Frankenstein und dessen Mitarbeitern untersuchte als erste systematisch den Einfluss anthropometrischer Parameter auf die prognostische Aussagekraft des 6-Minuten-Gehtest. Dabei untersuchte er 1035 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, 293 von diesen Patienten litten unter idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie und 830 Patienten an ischämischer Kardiomyopathie (Frankenstein et al. (2008)). Bei Patienten seiner Studie stellte er einen negativen Einfluss des Alters auf die erreichte Gehstrecke des Gehtests fest. Allerdings zeigte sich kein statistisch relevanter Zusammenhang zum BMI.

Dem gegenüber fand Plywaczewski 2008 bei 151 Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe einen Zusammenhang zwischen hohem BMI und kürzerer Gehstrecke (Plywaczewski et al. (2008)). Ingle wiederum beobachtete in seiner Studie mit 571 an linksventrikulärer systolischer Dysfunktion leidenden Patienten bei Personen mit niedrigem BMI ( $\text{BMI} = 20 \text{ kg/m}^2$ ) eine signifikant geringere Distanz beim 6-Minuten-Gehtest (Ingle et al. (2006)). Desweiteren fanden sich in Ingles Studie Korrelationen zwischen hohem Alter und niedrigerer Gehstrecke.

Unter der Annahme, dass die Gehstreckendistanz die Schwere der Herzinsuffizienz wiedergibt, ergab eine Studie aus dem Jahr 2008 von Balashov, in der er 213 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz untersuchte, dass hohes Alter und hoher BMI die Gehstrecke beim 6-Minuten-Gehtest verkürzten (Balashov et al. (2008)). Für

eine Abbildung der Schwere der Herzinsuffizienz in der Gehstreckendistanz sprechen verschiedene Studien, die der Distanz einen prognostischen Wert für die Mortalität geben oder eine kurze Distanz mit hohem NYHA Stadium korrelieren (Arslan et al. (2007); Bittner et al. (1993); Curtis et al. (2004); Maggiorini (1993); Rostagno et al. (2003); Rubim et al. (2006); Roul et al. (1998); Zugck et al. (2000); Jourdain et al. (2003)).

Die abweichenden Ergebnisse beim BMI könnten sich durch die verschiedenen Studienkollektive erklären. Plywaczewski arbeitete mit stark adipösen Patienten ( $\text{BMI} = 35.7 \pm 6.2 \text{ kg/m}^2$ ), während Frankenstein in seinem Kollektiv Patienten mit einem BMI von  $<25$  bis  $>30 \text{ kg/m}^2$  in seine Studie eingeschlossen hat. Die Patienten der für diese Arbeit verwendeten Studie sind mit einem durchschnittlichen BMI von  $27 \pm 5 \text{ kg/m}^2$  an der Schwelle zur Adipositas. Es ist wahrscheinlich, dass der Effekt des Gewichts und damit des BMI erst ab einer gewissen Schwelle, ab der die Körpermuskulatur die Belastung nicht mehr kompensieren kann, das Ergebnis eines submaximalen Belastungstest, wie dem Gehtest, beeinflusst. Unter dieser Annahme wird ersichtlich, dass bei Plywaczewski die Patienten aufgrund der höheren Gewichtsbelastung nicht mehr die Leistungsreserven in den Muskeln aufbringen konnten, um sogar bei einem submaximalen Belastungstest gleiche Ergebnisse wie Patienten mit niedrigerem BMI zu erzielen. Die Patienten der in dieser Arbeit betrachteten Untersuchung hatten einen geringeren Durchschnitts-BMI als die Patienten der Plywaczewski Publikation, der vergleichbar mit der Untersuchung von Frankenstein keinen Einfluss zwischen BMI und Gehstrecke hervorbrachte.

Allerdings hatte auch Ingles Patienten einen hochnormalen Durchschnitts-BMI. Dennoch gab es in Ingles Studie nur bei den Patienten mit niedrigem BMI einen signifikanten Zusammenhang. Ab welchem BMI ein Einfluss auf die Gehstrecke relevant wird, ist demnach noch nicht eindeutig feststellbar und weiterhin zu untersuchen.

Ähnliche Annahmen dürften auch für das Alter gelten. Das Durchschnittsalter ist in allen drei Studien ungefähr gleich. Plywaczewskis Patienten sind mit  $53,4 \pm 10,5$  Jahren durchschnittlich zwei Jahre jünger als die in dieser Arbeit betrachteten Patienten mit  $56 \pm 12$  Jahren. In beiden Studien ergab sich kein signifikanter Einfluss auf die Gehstrecke des 6-Minuten-Gehtests. Dennoch zeigte Frankensteins Studie, deren Teilnehmer durchschnittlich  $54,9 \pm 11,5$  Jahre alt waren und die durch eine hohe Zahl von Patienten eine bessere statistische Aussagekraft erlangte, einen Zusammenhang zwischen hohem Alter und geringerer Gehstrecke.

Einen Zusammenhang zwischen hohem NYHA Stadium und geringer Gehstrecke

bei 151 Patienten mit Herzinsuffizienz wurde von Jourdain 2003 beschrieben, ebenso wie im Jahr 2000 von Zugck bei 113 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (Zugck et al. (2000); Jourdain et al. (2003)). Unter Betrachtung dieser beiden Studien und der vorliegenden Arbeit, sowie der Tatsache, dass dem 6-Minuten-Gehtest prognostische Aussagekraft für die Mortalität bei geringer gelaufener Distanz zuerkannt wird, lässt sich daraus ableiten, dass das NYHA Stadium als Klassifikation des Krankheitsfortschritts mit der gelaufenen Gehstrecke in Verbindung steht.

Inwieweit die echokardiographischen Parameter Ejektionsfraktion, shortening fraction und der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser einen Einfluss auf die Gehstrecke haben, ist nicht eindeutig. Die hier vorliegende Arbeit stellte keinen Zusammenhang zwischen einem grossen linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser, der shortening fraction oder der Ejektionsfraktion und einer kurzen Distanz bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie fest; auch andere Studien unterscheiden sich diesbezüglich in ihren Ergebnissen (Haass et al. (2000); Krauze-Wielicka et al. (2005); Berisha et al. (2009)).

In einer Studie mit 132 chronisch herzinsuffizienten Patienten fand Haas keinen Zusammenhang zwischen dem linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser und der Gehstrecke (Haass et al. (2000)). Die Ergebnisse von Krauze-Wielicka bei 50 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz waren nicht eindeutig (Krauze-Wielicka et al. (2005)).

Zu einem eindeutigen Ergebnis kam Berisha 2009. Sie fand in ihrer Untersuchung von 52 Patienten mit ischämischer Herzkrankheit und idiopathischer Kardiomyopathie (NYHA Stadium II und III) eine, wenn auch moderate, statistisch relevante Korrelation zwischen dem Ergebnis des 6-Minuten Gehtest und der LV-EF, der SF sowie der LVEDD (Berisha et al. (2009)). Bezüglich der LV-EF kamen Gerson et al. 2010 und Bajraktari et al. in ihren Studien mit 15 Patienten bzw. 77 Patienten, die an einer schweren Herzinsuffizienz litten, zu dem gleichen Ergebnis wie Berisha (Gerson et al. (2010); Bajraktari et al. (2011)). Bajraktari et al. zeigte zudem, wie Berisha, dass eine kurze Gestrecke mit einer verringerten SF einhergeht (Bajraktari et al. (2011)). Unterstützt werden diese Ergebnisse durch die Betrachtung der Pathophysiologie einer Herzinsuffizienz.

Delahaye beschrieb 1997 in seiner Studie mit 13 an idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Patienten unter Belastung zwar eine vermehrte Füllung des linken Ventrikels, aber keine vergrösserte Auswurfleistung, also keine grössere mechanische Ejektionsfraktion (Delahaye et al. (1997)). Bei der dilatativen Kardio-

myopathie kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer zunehmenden Dilatation des linken, später auch des rechten Ventrikels. Dabei nimmt die Kontraktionskraft der Ventrikel im Verlauf der Erkrankung ab (Starlings Gesetz). Das bedeutet, dass die Ventrikel zwar eventuell mehr Blut aufnehmen, es aber nicht mehr durch eine adäquate Kontraktion, die näherungsweise mit der shortening fraction ausgedrückt werden kann, mit normaler Ejektionsfraktion in den Kreislauf pumpen können. Deshalb dilatiert er und erhöht dabei sein Schlagvolumen. Dieselbe Beobachtung machte Delahayes bei seinen Probanden unter Belastung.

Als Konsequenz aus dieser Leistungseinschränkung der Ventrikel ist ersichtlich, dass auch bei submaximalen Belastungstests, wie dem Gehtest, ein Effekt in Form einer Distanzverkürzung resultiert. Analog dazu führt der Grad der durch die Herzinsuffizienz verursachten Dyspnoe bei alltäglicher Belastung zur Stadieneinteilung in der NYHA Klassifikation.

Zur vollständigen Darstellung muss hinzugefügt werden, dass aufgrund der heutigen Therapiemöglichkeiten eine stetige Verschlechterung der LVEDD, der SF und der LV-EF nicht zwangsläufig eintreten muss.

### **Anthropometrische Faktoren bei den Familienangehörigen**

Unsere Studie zeigte einen signifikanten Einfluss zwischen dem Geschlecht sowie der shortening fraction und der Gehstrecke des 6-Minuten-Gehtest in der Gruppe der Familienangehörigen.

Andere Arbeitsgruppen betrachteten den Einfluss epidemiologischer Daten bei unterschiedlichen Gruppen herzgesunder Personen auf die erreichte Gehstrecke beim 6 Minuten Gehtest (Enright & Sherrill (1998); Enright (2003); Hulens et al. (2003)). Enright untersuchte zweimal herzgesunde Personen auf den Einfluss von Gewicht und BMI, erstmals 1998 bei 290 herzgesunden Probanden zwischen 40 und 80 Jahren und einem BMI  $<35 \text{ kg/m}^2$ . Bei ihrer zweiten Studie im Jahr 2003 untersuchten Enright und Sherrill 2281 Probanden mit einem Alter über 67 Jahren im Zuge einer prospektiven, observativen Studie zum Studium von Epidemiologie und Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen. Dementsprechend litten 18 % der 2281 Probanden unter Angina pectoris, 8,5 % hatten einen Myokardinfarkt und 5,3 % litten unter chronischer Herzinsuffizienz. In beiden Studien stellte Enright einen Zusammenhang zwischen Gehstrecken und Gewicht beziehungsweise Gehstrecken und

Alter fest (Enright & Sherrill (1998); Enright et al. (2003)).

In der Studie von Hulens wurden insgesamt 82 schlanke und 85 adipöse Frauen, beziehungsweise Frauen mit Adipositas per magna im Alter zwischen 18 und 65 Jahren untersucht. Die Gruppeneinteilung erfolgte bis zu einem BMI von  $26 \text{ kg/m}^2$  bei den schlanken Frauen,  $27,5$  bis  $35,0 \text{ kg/m}^2$  bei den adipösen und ab  $35,0 \text{ kg/m}^2$  bei den Frauen mit Adipositas per magna. Auch Hulens Ergebnisse bestätigt, dass hohes Alter und hoher BMI durch geringere Laufgeschwindigkeit mit geringerer Gehstreckendistanz assoziiert ist. Er begründete den Einfluss des BMI in ähnlicher Weise, in der hier schon der Einfluss des BMI bei den Patienten diskutiert wurde. So soll laut Hulens durch körperlich muskuläre Belastung aufgrund des hohen Gewichts, aber auch durch Schmerzen in den Gelenken und reduzierter Atemkapazität mit zunehmendem BMI, die erreichte Gehstrecke reduziert werden (Hulens et al. (2003)). Die Studienlage für herzgesunde Probanden führte zur Vermutung, dass Alter und BMI einen realen Einfluss auf die Gehstreckendistanz haben, die allerdings in dieser Arbeit nicht gezeigt werden konnte. Die gesunden Probanden dieser Arbeit waren mit einem Alter von  $36 \pm 13$  Jahren zu jung, um einen Einfluss des Alters auf die Gehstrecke beobachten zu können. Auch der BMI unserer Probanden war mit  $25 \pm 5 \text{ kg/m}^2$  nicht hoch genug, um zu einer signifikanten Differenz bei der Gehstrecke zu führen.

Der Zusammenhang von Geschlecht und Gehstrecke wurde schon von Enright 1998 beschrieben. Auf Grundlage der physiologischen Unterschiede zwischen Männern und Frauen war dieses Ergebnis zu erwarten. Die Tatsache, dass sich hier erwartungsgemäss kein Zusammenhang zwischen Ejektionsfraktion und linksventrikulärem enddiastolischen Durchmesser bei den gesunden Probanden zeigte, spricht für die normale Herzleistung der Probanden, die nicht durch verminderte Auswurfleistung oder einen vergrösserten Ventrikel bei der Untersuchung in Ruhe beeinträchtigt war. Die shortening fraction in Ruhe zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit der gelaufenen Gehstrecke beim 6-Minuten Gehtest. Daher stellt sich die Frage, warum die shortening fraction in Ruhe, aber nicht die Ejektionsfraktion in Ruhe mit der Gehstrecke beim 6-Minuten-Gehtest korreliert. Beides sind Parameter für die systolische Funktion des Ventrikels. Denkbar ist, dass die Auswurfleistung in Ruhe dem Bedarf des Organismus angepasst ist und daher bei den gesunden Teilnehmern unserer Studie Werte zeigt, die nicht die Werte unter Belastung in ausreichender Weise widerspiegeln, um eine signifikante Korrelation zu zeigen. Bei der shortening fraction könnte sich schon in Ruhe eine höhere Mobilität des Myokards bei unseren



gesunden Teilnehmern zeigen, die auch unter Belastung vergleichbar ist und sich daher eine Korrelation der Werte in Ruhe mit der Gehstrecke nachweisen lässt.

#### **4.2.2 Prognostische Aussagekraft des 6-Minuten-Gehtestes**

##### **Abbildung des NYHA-Stadiums in der Gehstrecke**

Die Untersuchungen dieser Arbeit ergaben, dass die Gehstreckendistanz bei Patienten, deren NYHA Stadium sich bis zur nächsten Untersuchung verbessern wird, schon in der vorherigen Untersuchung grösser war als bei Patienten, deren NYHA Stadium sich nicht verändert hat.

Mittels H-Test konnte zuvor gezeigt werden, dass sich bei Verbesserung des NYHA Stadiums die gelaufene Gehstrecke verlängerte bzw. bei einer Verschlechterung des NYHA Stadiums sich die gelaufene Gehstrecke verkürzte.

Damit bestätigte sich eine Beobachtung, die Spertus und seine Mitarbeiter in Ihrer Studie 2005 mit 476 herzinsuffizienten Patienten machten (Spertus et al. (2005)). Genau wie in der in dieser Arbeit betrachteten Studie liess er seine Patienten bei jeder Kontrolluntersuchung einen 6-Minuten-Gehtest absolvieren. Er korrelierte klinische Verbesserungen oder Verschlechterungen mit der Gehstrecke aus aktuellem und vorausgegangenem Gehtest und fand, wie in der Auswertung dieser Arbeit, dass sich Veränderungen im NYHA Stadium in einer Veränderung der Gehstrecke abbildete.

##### **Prognostische Aussagekraft**

Mittels H- und U-Test stellte sich heraus, dass bereits vor einer klinischen Verbesserung des NYHA Stadiums die betroffenen Patienten signifikant längere Distanzen beim Gehtest liefen als die Patienten, die sich nicht in Bezug auf das NYHA-Stadium verbesserten; obwohl alle Patienten in gleicher Weise beim Gehtest verbal motiviert wurden.

Dieser Zusammenhang konnte allerdings weder für die Ejektionsfraktion noch für den linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser gezeigt werden. Demnach unterschieden sich die Gehstrecken vor einer Veränderung der beiden echokardiographischen Parameter nicht von Gehstrecken ohne Veränderung der beiden Parameter. Dieser Ansatz bietet dennoch Möglichkeiten weiterer klinischer Forschungen und wurde unseres Wissen in dieser Form noch nicht untersucht.

Durchschnittlich liefen Patienten mit einer Verbesserung des NYHA Stadium in der nächsten Untersuchung  $578 \pm 19$  Meter, Patienten, deren NYHA Stadium sich nicht veränderte  $554 \pm 19$  Meter und Patienten deren NYHA Stadium sich verschlechterte  $476 \pm 28$  Meter. Allerdings zeigte sich bei der Gruppe, deren NYHA Stadium sich bis zur nächsten Untersuchung verschlechtern wird eine grosse Streuung der gelaufenen Gehstrecke. Daher ist trotz des deutlich geringeren Durchschnittswertes die Gehstrecke statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zur Gruppe ohne Veränderung des NYHA Stadiums.

Betrachtet man die aktuelle Therapie in den verschiedenen Gruppen, fällt auf, dass Patienten in der sich verschlechternden Gruppe zu über 70 % einen Schrittmacher aufwiesen und zu einem hohen Prozentsatz die medikamentöse Therapie einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz entsprach. Im Gegensatz dazu hatten in der sich verbessernden Gruppe nur etwa 20 % der Patienten einen Schrittmacher implantiert. Auch die medikamentöse Therapie dieser Gruppe entsprach im Durchschnitt keiner Therapie einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz (siehe Tabelle 14).

Die Ursache für die alleinige Abbildung einer zukünftigen Verbesserung des NYHA Stadiums in einem Gehstest gegenüber gleichbleibendem und sich verschlechterndem NYHA Stadium lässt sich am ehesten mit der allgemein eher positiven Krankheitsentwicklung der Patienten der Eurogenstudie erklären, aus der die hier verwendeten Daten entnommen wurden. Dies liegt sehr wahrscheinlich an den wirksamen Therapiemöglichkeiten, die mittlerweile entwickelt wurden. Daraus könnte resultieren, dass ein günstiger, individueller Krankheitsverlauf durch die Therapie zusätzlich positiv beeinflusst wurde. Wohingegen ein ungünstiger, individueller Krankheitsverlauf durch die Therapie abgeschwächt wurde. Der hohe bzw. niedrige Anteil von Patienten mit einer aufgrund ihrer Therapie als schwer einzustufenden Herzinsuffizienz in der sich verschlechternden bzw. sich verbessernden Gruppe unterstützt diese Annahme. Betrachtet man die EF und die LVEDD zeigt sich eine Verbesserung der Ejektionsfraktion bei intensivierter Therapie (siehe Tabelle 16) auch wenn die Therapie zu keiner morphologischen Verbesserung des Myokards führt (siehe Tabelle 18). Als Konsequenz könnten Patienten mit einem günstigen Verlauf im Vergleich auch statistisch signifikant bessere Ergebnisse im Gehstest erzielen. Dies wäre auch vor Verbesserung der NYHA Einstufung möglich. Die geringere Streuung der einzelnen Werte im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen unterstützt diese These. Durch eine optimale Therapie werden die Ergebnisse des Gehtestes zu einen erkrankungsbedingten Grenzwert hin gestaucht. Ebenso werden durch den positiven Einfluss

der Therapie ungünstige Krankheitsverläufe hin zu stabilen Ergebnissen im Gehstest gestreckt. Die Anzahl der untersuchten Gehstests in den drei Gruppen ( $n=9$ ,  $n=21$  und  $n=9$ ) ist gering, daher ist eine Betrachtung der statistischen Auswertungen nur mit Vorsicht durchzuführen.

Obwohl sich bei 50 % der Patienten unter intensivierter Therapie die Ejektionsfraktion bis zur nächsten Untersuchung verbesserte, zeigte sich diese Verbesserung im Gegensatz zur Verbesserung der NYHA-Stadiums nicht im Ergebnis des Gehstests der vorherigen Untersuchung. Obwohl alle Teilnehmer beim Gehstest in gleicher Weise motiviert wurden, zeigen Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz eine Gewöhnung an niedrige Belastbarkeit bzw. ein Schonverhalten bei hohen Belastungen. Dies führt zu einer Streuung der Werte und damit möglicherweise dazu, dass keine statistische Signifikanz vorliegt. Berisha et al. wie auch Gerson et al. zeigten in ihren Studien zumindest eine Korrelation zwischen Ejektionsfraktion und Gehstrecke, auch wenn sie im Gegensatz zu unserer Untersuchung nicht die Abbildung einer Verbesserung oder Verschlechterung im Gehstest der Voruntersuchung auswerteten (Berisha et al. (2009); Gerson et al. (2010)).

Bei der Untersuchung der LVEDD zeigt eine intensivierte Therapie keine eindeutige Verbesserung. In allen Gruppen ist der Anteil an Patienten mit intensivierter Therapie vergleichbar. Tendenziell ist der Anteil in der stabilen Gruppe bzw. der Gruppe mit Verschlechterung der LVEDD etwas grösser. Insgesamt verbesserte sich bei etwa 35 % der Patienten die LVEDD bis zur nächsten Untersuchung, allerdings blieben 45 % stabil und 20 % verschlechterten sich. In unserer Untersuchung stabilisiert die Therapie die LVEDD. Auch wenn Berisha et al. in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen LVEDD und Gehstrecke zeigten, konnten wir in unserer Studie keine besseren Ergebnisse im 6-Minuten-Gehstest bei Patienten, deren LVEDD sich bis zur nächsten Untersuchung verbesserte, gegenüber Patienten, deren LVEDD stabil blieb oder sich verschlechterte, nachweisen.

Direkten Messgrößen wie das B-type Natriuretic Peptide oder besonders die EF haben eine höhere prognostische Aussagekraft als der Gehstest und werden daher im klinischen Alltag zur Therapieplanung herangezogen. Da beim Gehstest nicht direkt die Herzleistung gemessen wird, sondern lediglich das Produkt, also die Gehstrecke, haben auch direkte Messungen der Herzfunktion wie zum Beispiel bei der Herzrhythmusvarianzanalyse diagnostische Vorteile gegenüber dem Gehstest. Dennoch bietet der Gehstest die Möglichkeit die alltägliche Belastbarkeit des Patienten kli-

nisch zu untersuchen. Bei dieser Zielsetzung hat er aufgrund seiner gleichbleibenden Belastung während des Testes Vorteile gegenüber der Standarduntersuchung, dem Belastungs-EKG, bei dem die Belastung kontinuierlich gesteigert wird. Der Gehtest behält damit auch bei höhergradiger Herzinsuffizienz eine gute Anwendbarkeit und Compliance beim Patienten. Daher etablierte sich der Gehtest in den letzten Jahren als Alternative zum Belastungs-EKG, jedoch nicht als starker prediktiver Marker, der in der klinischen Routine zur Therapieplanung herangezogen wird.

## 5 Zusammenfassung

Ein Vergleich biometrischer Faktoren wie Alter, Geschlecht, BMI, Ejektionsfraktion, SF und linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, sowie dem NYHA Stadium bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und gesunden Probanden auf die während des 6-Minuten-Gehtest gelaufene Distanz ergab, dass Frauen mit dilatativer Kardiomyopathie eine kürzere Gehstrecke zurücklegen als Männer gleichen Alters und gleicher Erkrankung. Zudem laufen Patienten beiderlei Geschlechts mit hohem NYHA Stadium kürzere Gehstrecken.

Bei direktem Vergleich von 6-Minuten Gehtest und Belastungs-EKG entsprach eine kürzere Gehstrecke beim 6-Minuten Gehtest auch einer niedrigeren maximal erreichten Leistungsstufe im Belastungselektrokardiogramm. Ferner bildete sich eine längere Gehstrecke auch in einer höheren Belastung auf der modifizierten Borgskala ab.

Auch bei den herzgesunden Familienangehörigen liefen Frauen kürzere Strecken im Gehtest als Männer. Sowohl Frauen als auch Männer mit normaler oder nur gering erniedrigter Verkürzungsfraktion liefen längere Gehstrecken als Personen beiderlei Geschlechts mit reduzierter Verkürzungsfraktion.

Bei der Verlaufsuntersuchung entsprachen Verbesserungen bzw. Verschlechterungen im NYHA Stadium auch Verlängerungen bzw. Verkürzungen der Gehstrecke. Besonders bemerkenswert war, dass die Laufstrecke im 6-Minuten-Gehtest sich bereits verbesserte, bevor der Patient die Verbesserung des NYHA Stadiums wahrnahm und zu Protokoll gab.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Arbeit:

1. NYHA Stadium höheren Grades und weibliches Geschlecht haben bei den Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie einen gleichgerichteten negativen Einfluss auf die Länge der zurückgelegten Strecke beim 6-Minuten-Gehtest.
2. Auch bei den Familienangehörigen hatte eine verminderte Verkürzungsfraktion und das weibliche Geschlecht einen negativen Einfluss auf die Länge der zurückgelegten Strecke beim 6-Minuten-Gehtest.
3. Die Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests korrelieren gut mit der Belastbarkeit bei der fahrradergometrischen Belastung und Einstufung auf der modifizierten Borgskala.
4. Verbesserungen der Laufstrecke traten bereits auf, bevor der Patient die Verbesserung des NYHA Stadiums wahrnahm.

# Literaturverzeichnis

- Arbustini E, Morbini P, Pilotto A, Gavazzi A, Tavazzi L. Familial dilated cardiomyopathy: from clinical presentation to molecular genetics. *Eur Heart J* 2000; **21**:1825–1832.
- Arslan S, Erol MK, Gundogdu F, Sevimli S, Aksakal E, Senocak H, Alp N. Prognostic value of 6-minute walk test in stable outpatients with heart failure. *Tex Heart Inst J* 2007;**34**:166–169.
- Bajraktari G, Elezi S, Berisha V, Lindqvist P, Rexhepaj N, Henein MY. Left ventricular asynchrony and raised filling pressure predict limited exercise performance assessed by 6 minute walk test. *Int J Cardiol* 2011;**146**:385–389.
- Balashov K, Feldman DE, Savard S, Houde S, Frenette M, Ducharme A, Giannetti N, Michel C, Pilote L. Percent predicted value for the 6-minute walk test: using norm-referenced equations to characterize severity in persons with CHF. *J Card Fail* 2008;**14**:75–81.
- Berisha V, Bajraktari G, Dobra D, Haliti E, Bajrami R, Elezi S. Echocardiography and 6-minute walk test in left ventricular systolic dysfunction. *Arq Bras Cardiol* 2009;**92**:121–134.
- Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, Kronenberg MW, Kostis JB, Kohn RM, Guillothe M. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA* 1993;**270**:1702–1707.
- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; **14**:377–381.
- Borggreffe M, Block M, Breithardt G. Identification and management of the high risk patient with dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994;**72**:S42–S45.

- Boxer R, Kleppinger A, Ahmad A, Annis K, Hager D, Kenny A. The 6-minute walk is associated with frailty and predicts mortality in older adults with heart failure. *Congest Heart Fail* 2010;**16**:208–213.
- Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:969–981.
- Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;**284**:1607–1608.
- Cahalin L, Pappagianopoulos P, Prevost S, Wain J, Ginns L. The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease. *Chest* 1995;**108**:452–459.
- Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest* 1996;**110**:325–332.
- Camarri B, Eastwood PR, Cecins NM, Thompson PJ, Jenkins S. Six minute walk distance in healthy subjects aged 55-75 years. *Respir Med* 2006;**100**:658–665.
- Cappato R. Secondary prevention of sudden death: the Dutch Study, the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator Trial, the Cardiac Arrest Study Hamburg, and the Canadian Implantable Defibrillator Study. *Am J Cardiol* 1999;**83**:68D–73D.
- Copie X, Hnatkova K, Staunton A, Fei L, Camm AJ, Malik M. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1996;**27**:270–276.
- Curtis JP, Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. The association of 6-minute walk performance and outcomes in stable outpatients with heart failure. *J Card Fail* 2004;**10**:9–14.
- Dekany M, Nyolczas N, Reif E, Fiok J, Vador L, Paksy A. Prognostic value of simple exercise test parameters in patients with dilated cardiomyopathy. *Acta Cardiol* 1995;**50**:45–52.



- Delahaye N, Cohen-Solal A, Faraggi M, Czitrom D, Foulst JM, Daou D, Peker C, Gourgon R, Guludec DL. Comparison of left ventricular responses to the six-minute walk test, stair climbing, and maximal upright bicycle exercise in patients with congestive heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997;**80**:65–70.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;**29**:270–276.
- Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care* 2003;**48**:783–785.
- Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A, Newman AB, Study CH. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003;**123**:387–398.
- Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**158**:1384–1387.
- Frankenstein L, Remppis A, Graham J, Schellberg D, Sigg C, Nelles M, Katus HA, Zugck C. Gender and age related predictive value of walk test in heart failure: Do anthropometrics matter in clinical practice? *Int J Cardiol* 2008;**127**:331–336.
- Gerson C, Bernardelli GF, Arena R, Oliveira LVF, Valdez F, Branco JNR. Cardio-respiratory responses of the 6-minute walk test in patients with refractory heart failure during the preoperative period for heart transplant surgery. *Monaldi Arch Chest Dis* 2010;**74**:64–69.
- Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, Mark DB, Marwick TH, McCallister BD, Thompson PD, Winters WL, Yanowitz FG, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A, Lewis RP, O'Rourke RA, Ryan TJ. ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation* 1997;**96**:345–354.

- Grimm W. [Risk stratification for sudden cardiac death in post-infarct patients and in patients with dilated cardiomyopathy]. *Z Kardiol* 2000;**89** Suppl 10:11–9; discussion 19–20.
- Grimm W, Glaveris C, Hoffmann J, Menz V, Müller HH, Hufnagel G, Maisch B. Arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy based on echocardiography and 12-lead, signal-averaged, and 24-hour holter electrocardiography. *Am Heart J* 2000;**140**:43–51.
- Grimm W, Hoffmann J, Müller HH, Maisch B. Implantable defibrillator event rates in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, nonsustained ventricular tachycardia on Holter and a left ventricular ejection fraction below 30 *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:780–787.
- Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, Thompson PJ, Berman L, Jones NL, Fallen EL, Taylor DW. Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax* 1984;**39**:818–822.
- Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985;**132**:919–923.
- Haass M, Zugck C, Kübler W. [The 6 minute walking test: a cost-effective alternative to spiro-ergometry in patients with chronic heart failure?]. *Z Kardiol* 2000;**89**:72–80.
- Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation* 1980;**62**:1054–1061.
- Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-Herz-und Kreislauf-forschung eV V. [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. *Z Kardiol* 2005;**94**:488–509.
- Hulens M, Vansant G, Claessens AL, Lysens R, Muls E. Predictors of 6-minute walk test results in lean, obese and morbidly obese women. *Scand J Med Sci Sports* 2003;**13**:98–105.

- Ingle L, Rigby AS, Nabb S, Jones PK, Clark AL, Cleland JGF. Clinical determinants of poor six-minute walk test performance in patients with left ventricular systolic dysfunction and no major structural heart disease. *Eur J Heart Fail* 2006;**8**:321–325.
- Jourdain P, Funck F, Bellorini M, Guillard N, Loiret J, Thebault B, Desnos M, Duboc D. Bedside B-type natriuretic peptide and functional capacity in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003;**5**:155–160.
- Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bültmann B, Müller T, Lindinger A, Böhm M. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008;**118**:639–648.
- Krauze-Wielicka M, Kasperczyk S, Przywara B, Fudal M, Lesik D, Gromnicka E, Dalecka E, Simoiska E. [The usefulness of the 6-minute walk test in patients with chronic heart failure in 6-month observation]. *Wiad Lek* 2005;**58**:280–283.
- Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, Poller W, Kandolf R, Schultheiss HP. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005;**111**:887–893.
- Kütke F, Lindner J, Matschke K, Wenzel JJ, Norja P, Plötze K, Schaal S, Kamvissi V, Bornstein SR, Schwanebeck U, Modrow S. Prevalence of parvovirus B19 and human bocavirus DNA in the heart of patients with no evidence of dilated cardiomyopathy or myocarditis. *Clin Infect Dis* 2009;**49**:1660–1666.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MSJ, Stewart WJ, Group CQW, of Echocardiography’s Guidelines AS, Committee S, of Echocardiography EA. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;**18**:1440–1463.
- Maggiorini M. [Indications for heart transplantation, preoperative assessment and treatment]. *Ther Umsch* 1993;**50**:434–441.

- Maisch B. [Classification of cardiomyopathies according to the WHO/ISFC Task Force—more questions than answers?]. *Med Klin (Munich)* 1998;**93**:199–209.
- Maisch B, Alter P, Romminger Mea. MRI or EMB for the diagnosis of myocarditis and viral heart disease. *Abstracts of the ESC Congress* 2011;.
- Maisch B, Arsen D Ristic AD, Hufnagel G, Funck R, Alter P, Tontsch D, Pankuweit S. Dilated cardiomyopathies as a cause of congestive heart failure. *Herz* 2002; **27**:113–134.
- Maisch B, Bültmann B, Factor Sea. World Heart Federation consensus conference’s definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): report from two expert committees on histology and viral cardiomyopathy. *Heartbeat* 1999;**4**:3–4.
- Maisch B, Hufnagel G, Schönian U, Hengstenberg C. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease (ESETCID). *Eur Heart J* 1995;**16 Suppl O**:173–175.
- Maisch B, Noutsias M, Ruppert V, Richter A, Pankuweit S. Cardiomyopathies: classification, diagnosis, and treatment. *Heart Fail Clin* 2012;**8**:53–78.
- Maisch B, Outzen H, Roth D, Hiby A, Herzum M, Hengstenberg C, Hufnagel G, Schönian U, Kochsiek K. Prognostic determinants in conventionally treated myocarditis and perimyocarditis—focus on antimyolemmal antibodies. *Eur Heart J* 1991;**12 Suppl D**:81–87.
- Maisch B, Portig I, Ristic A, Hufnagel G, Pankuweit S. Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus. A status report. *Herz* 2000;**25**:200–209.
- Maisch B, Richter A, Koelsch S, Alter P, Funck R, Pankuweit S. Management of patients with suspected (peri-)myocarditis and inflammatory dilated cardiomyopathy. *Herz* 2006;**31**:881–890.
- Maisch B, Richter A, Sandmöller A, Portig I, Pankuweit S, Network BMBFHF. Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI). *Herz* 2005;**30**:535–544.
- Maisch B, Ristic AD, Portig I, Pankuweit S. Human viral cardiomyopathy. *Front Biosci* 2003;**8**:s39–s67.

- Maisch B, Seferovic P, Ristic Aea. Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology; Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task Force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;**25**(7):587–610.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB, Association AH, Council on Clinical Cardiology HF, Committee T, of Care Q, Research O, Genomics F, Groups TBIW, on Epidemiology C, Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;**113**:1807–1816.
- Mason JW. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc Res* 2003;**60**:5–10.
- McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJ. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J* 1976;**1**:822–823.
- Meerson FZ. Compensatory hyperfunction of the heart and cardiac insufficiency. *Circ Res* 1962;**10**:250–258.
- Meerson FZ. [Pathophysiologic basis of preventing cardiac insufficiency]. *Kardiologia* 1970;**10**:50–61.
- Meerson FZ. Mechanism of hypertrophy of the heart and experimental prevention of acute cardiac insufficiency. *Br Heart J* 1971;**33**:Suppl:100–Suppl:108.
- Meerson FZ. Insufficiency of hypertrophied heart. *Basic Res Cardiol* 1976;**71**:343–354.
- de Miranda Silva Nogueira PA, Leal ACM, Pulz C, Nogueira IDB, Filho JAO. Clinical reliability of the 6 minute corridor walk test performed within a week of a myocardial infarction. *Int Heart J* 2006;**47**:533–540.

- Myers J, Froelicher VF. Exercise testing. Procedures and implementation. *Cardiol Clin* 1993;**11**:199–213.
- The Criteria Committee of the New York Heart Association BM. Nomenclature and Criteria for Disease Sixth Edition. *Little Brown and Company* 1964;.
- The Criteria Committee of the New York Heart Association BM. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels 9th ed. *Little Brown and Company* 1994;:253–256.
- Opasich C, Pinna GD, Mazza A, Febo O, Riccardi R, Riccardi PG, Capomolla S, Forni G, Cobelli F, Tavazzi L. Six-minute walking performance in patients with moderate-to-severe heart failure; is it a useful indicator in clinical practice? *Eur Heart J* 2001;**22**:488–496.
- Pankuweit S, Moll R, Baandrup U, Portig I, Hufnagel G, Maisch B. Prevalence of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens. *Hum Pathol* 2003;**34**:497–503.
- Pankuweit S, Portig I, Eckhardt H, Crombach M, Hufnagel G, Maisch B. Prevalence of viral genome in endomyocardial biopsies from patients with inflammatory heart muscle disease. *Herz* 2000;**25**:221–226.
- Pankuweit S, Richter A, Ruppert V, Maisch B. [Classification of cardiomyopathies and indication for endomyocardial biopsy revisited]. *Herz* 2009;**34**:55–62.
- Plywaczewski R, Stoklosa A, Bielei P, Bednarek M, Czerniawska J, Jonczak L, Gorecka D, Sliwiński P. [Six-minute walk test in obstructive sleep apnoea]. *Pneumonol Alergol Pol* 2008;**76**:75–82.
- Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O’Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarsfas I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;**93**:841–842.
- Romeo F, Pelliccia F, Cianfrocca C, Cristofani R, Reale A. Predictors of sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989;**63**:138–140.

- Roomi J, Johnson MM, Waters K, Yohannes A, Helm A, Connolly MJ. Respiratory rehabilitation, exercise capacity and quality of life in chronic airways disease in old age. *Age Ageing* 1996;**25**:12–16.
- Rostagno C, Olivo G, Comeglio M, Boddi V, Banchelli M, Galanti G, Gensini GF. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. *Eur J Heart Fail* 2003;**5**:247–252.
- Roul G, Germain P, Bareiss P. Does the 6-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure? *Am Heart J* 1998; **136**:449–457.
- Rubim VSM, Neto CD, Romeo JLM, Montera MW. [Prognostic value of the Six-Minute Walk Test in heart failure]. *Arq Bras Cardiol* 2006;**86**:120–125.
- Schmitt C. [Heart failure and sudden cardiac death: pharmacological and nonpharmacological treatment possibilities from the viewpoint of the rhythmologist]. *Z Kardiol* 2000;**89 Suppl 7**:55–59.
- Shaw T, Elliott P, McKenna WJ. Dilated cardiomyopathy: a genetically heterogeneous disease. *Lancet* 2002;**360**:654–655.
- Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, McCullough PA, Pina I, Tooley J, Weintraub WS, Rumsfeld JS, Consortium COR. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. *Am Heart J* 2005;**150**:707–715.
- Stewart GC, Lopez-Molina J, Gottumukkala RVSRK, Rosner GF, Anello MS, Hecht JL, Winters GL, Padera RF, Baughman KL, Lipes MA. Myocardial parvovirus B19 persistence: lack of association with clinicopathologic phenotype in adults with heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;**4**:71–78.
- Trappe HJ, Löllgen H. [Guidelines for ergometry. German Society of Cardiology–Heart and Cardiovascular Research]. *Z Kardiol* 2000;**89**:821–831.
- Vanhees L, Fagard R, Thijs L, Staessen J, Amery A. Prognostic significance of peak exercise capacity in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;**23**:358–363.

- Weil J, Schunkert H. [Pathophysiology of chronic heart failure]. *Clin Res Cardiol* 2006;**95 Suppl 4**:1–15; quiz 16–7.
- WHO/ISFC-Task-force. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980;**44**:672–673.
- Wu G, Sanderson B, Bittner V. The 6-minute walk test: how important is the learning effect? *Am Heart J* 2003;**146**:129–133.
- Zugck C, Krüger C, Dürr S, Gerber SH, Haunstetter A, Hornig K, Kübler W, Haass M. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J* 2000;**21**:540–549.



## 6 Anhang

### Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Maisch für die Überlassung des Themas dieser Promotionsarbeit und die Möglichkeit diese sie in seiner Abteilung anzufertigen, sowie seine konstruktive und kritische Prüfung der Arbeit. Ebenso möchte ich Frau Oberärztin Dr. Anette Richter für die Mitbetreuung der Studie und ihre Überarbeitungen danken. Nicht zuletzt gilt mein Dank meinen Eltern, die mir mit ihrer Unterstützung das Studium und damit diese Arbeit ermöglichten und meiner Freundin Sonja, die mich gerade in den letzten Monaten mit Verständnis und beim Korrekturlesen zur Seite stand.

## Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Alter, Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Baumann, Becker, Bette, Bienen, Boudriot, Cetin, Christiansen, Czubayco, Daut, Dodel, Dominguez, Donner-Banzhoff, Dünne, Eberhart, Eilers, Feuser, Fuchs-Winkelmann, Gerdes, Görg, Gotzen, Grau, Grimm, Griss, Grzeschnik, Gudermann, Hamer, Hasilik, Hellwig, Herrmann-Lingen, Hertl, Herzum, Hofmann, Holst, Hoyer, Jungclas, Kalinowski, Kann, Kill, Klenk, Klose, Knake, Koch, Köhler, König, Koolmann, Kretschmer, Krieg, Kroh, Kroll, Kuhlmann, Kuhn, Langer, Leonhardt, Lenz, Lill, Lohoff, Löffler, Maier, Maisch, Mandic, Max, Moll, Möller, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Oertel, Olbert, Printz, Radsak, Rausch, Remschmidt, Renz, Richter, Roeper, Röhm, Rosenow, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schneider, Schrader, Schulz, Schultz, Seitz, Steiniger, Stiasny-Kolster, Stiletto, Sundermeyer, Tebbe, Torossian, Vogelmeier, Vogt, Voigt, Wagner, Weihe, Weiler, Westermann, Werner, Wulf.